

TYROSINE PHOSPHATASE INHIBITOR

Patent number: JP2002121186
Publication date: 2002-04-23
Inventor: MATSUMOTO TAKAHIRO; KATAYAMA NOZOMI;
MABUCHI HIROSHI
Applicant: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD
Classification:
- International: **A61K31/40; A61K31/404; A61K31/423; A61P1/00;**
A61P3/04; A61P3/06; A61P3/10; A61P9/00; A61P9/10;
A61P13/00; A61P19/00; A61P19/02; A61P21/00;
A61P29/00; A61P31/00; A61P35/00; A61P37/02;
A61P37/08; A61P43/00; C07D207/333; C07D207/34;
C07D403/12; C07D413/12; C07D209/10; A61K31/40;
A61K31/403; A61K31/423; A61P1/00; A61P3/00;
A61P9/00; A61P13/00; A61P19/00; A61P21/00;
A61P29/00; A61P31/00; A61P35/00; A61P37/00;
A61P43/00; C07D207/00; C07D403/00; C07D413/00;
C07D209/00; (IPC1-7): C07D207/333; A61K31/40;
A61K31/404; A61K31/423; A61P1/00; A61P3/04;
A61P3/06; A61P3/10; A61P9/00; A61P9/10; A61P13/00;
A61P19/00; A61P19/02; A61P21/00; A61P29/00;
A61P31/00; A61P35/00; A61P37/02; A61P37/08;
A61P43/00; C07D207/34; C07D209/10; C07D403/12;
C07D413/12
- european:
Application number: JP20010150910 20010521
Priority number(s): JP20010150910 20010521; JP20000154441 20000522;
JP20000247954 20000810

Report a data error here

Abstract of JP2002121186

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a pyrrole compound having protein tyrosine phosphatase inhibiting action and useful as medicines such as prophylactic and therapeutic agents for diabetes mellitus. **SOLUTION:** This compound is represented by the formula [X1 and X2 are same or different and each represent a direct bond or a spacer of 1-20 atomic numbers of main chain; either one of R1 and R2 has a substituent group selected from carboxy-1-6C alkoxy group or the like, which may have a substituent group or a cyclic group which may have a substituent group and the other is a cyclic group or the like which may have a substituent group; R3, R4 and R5 each represent hydrogen atom or the like and R4 may form a ring which may have a substituent group together with R3 or R5] or its salt.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2002-121186
(P2002-121186A)

(43)公開日 平成14年4月23日(2002.4.23)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ページ(参考)
C 0 7 D 207/333		C 0 7 D 207/333	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/40		A 6 1 K 31/40	4 C 0 6 9
31/404		31/404	4 C 0 8 6
31/423		31/423	4 C 2 0 4
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	
審査請求 未請求 請求項の数19 O L (全 129 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2001-150910(P2001-150910)	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成13年5月21日(2001.5.21)	(72)発明者	松本 孝浩 兵庫県川辺郡猪名川町つつじが丘1丁目2番4号
(31)優先権主張番号	特願2000-154441(P2000-154441)	(72)発明者	片山 望 茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田春日ハイツ801号
(32)優先日	平成12年5月22日(2000.5.22)	(72)発明者	馬淵 宏 奈良県奈良市あやめ池南7丁目555番地33
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	100114041 弁理士 高橋 秀一 (外1名)
(31)優先権主張番号	特願2000-247954(P2000-247954)		
(32)優先日	平成12年8月10日(2000.8.10)		
(33)優先権主張国	日本 (J P)		
		最終頁に続く	

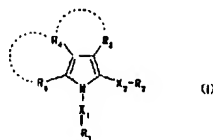
(54)【発明の名称】 チロシンホスファターゼ阻害剤

(57)【要約】

【課題】プロテインチロシンホスファターゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などの医薬として有用なピロール化合物を提供する。

【解決手段】式

【化1】

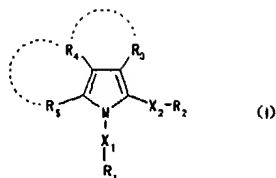


【式中、X₁およびX₂は、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし20のスペーサーを；R₁およびR₂の一方は置換基を有していてもよいカルボキシ-C₁₋₆アルコキシ基等より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基を、他方は置換基を有していてもよい環状基等を；R₃、R₄およびR₅は水素原子等を示し、R₄は、R₃またはR₅と互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成していてもよい】で表される化合物またはその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、 X_1 および X_2 は、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし20のスペーサーを； R_1 および R_2 の一方は1)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基を、他方は置換基を有していてもよい環状基または水素原子を； R_3 、 R_4 および R_5 は、同一または異なって、水素原子または置換基を示し、 R_4 は、 R_3 または R_5 と互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成していてもよい；ただし、 R_3 が水素原子、 R_4 が水素原子、かつ R_5 がメチルであるとき、 X_2-R_2 は4-シクロヘキシルフェニルでなく； R_3 が4-メトキシフェニル、 R_4 が水素原子、かつ R_5 がメチルであるとき、 X_2-R_2 は4-メトキシフェニルでなく； R_1 または R_2 が水素原子であるとき、隣接する X_1 または X_2 は C_{1-7} アルキレンでない〕で表される化合物またはその塩。

【請求項2】 X_1 および X_2 が、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし8のスペーサー； R_1 および R_2 の一方が1)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基、他方が置換基を有していてもよい環状基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R_1 または R_2 がカルボキシ- (C_{6-14} アリール置換) C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルコキシカルボニル- (C_{6-14} アリール置換) C_{1-6} アルコキシ基で置換された C_{6-14} アリールである請求項1記載の化合物。

【請求項4】 R_1 または R_2 の一方がカルボキシ- (C_{6-14} アリール置換) C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルコキシカルボニル- (C_{6-14} アリール置換) C_{1-6} アルコキシ基で置換された C_{6-14} アリールであり、他方が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールである請求項1記載の化合物。

【請求項5】 X_1 および X_2 が、同一または異なって、結合手または C_{1-8} アルキレンである請求項1記載の化合物。

【請求項6】 R_3 、 R_4 および R_5 が、同一または異なって、水素原子または炭化水素基である請求項1記載の化合物。

化合物。

【請求項7】 R_3 および R_4 が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項8】 R_5 が C_{1-6} アルキルである請求項1記載の化合物。

【請求項9】請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

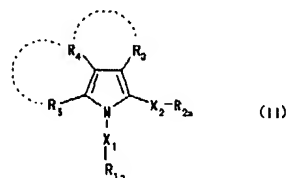
【請求項10】請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項11】プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤である請求項10記載の医薬組成物。

【請求項12】糖尿病の予防・治療剤である請求項10記載の医薬組成物。

【請求項13】式

【化2】

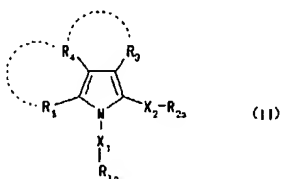


〔式中、 X_1 および X_2 は、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし20のスペーサーを； R_1 および R_2 の一方は1)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基を、他方は置換基を有していてもよい環状基または水素原子を； R_3 、 R_4 および R_5 は、同一または異なって、水素原子または置換基を示し、 R_4 は、 R_3 または R_5 と互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成していてもよい〕で表される化合物またはその塩を含有してなるプロテインチロシンホスファターゼ阻害剤。

【請求項14】 X_1 および X_2 が、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし8のスペーサー； R_1 および R_2 の一方が1)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基、他方が置換基を有していてもよい環状基である請求項13記載の剤。

【請求項15】式

【化3】



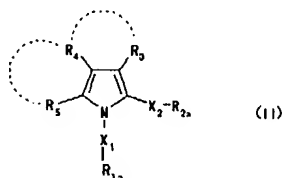
〔式中、 X_1 および X_2 は、同一または異なって、結合手

または主鎖の原子数1ないし20のスペーサーを； R_{1a} および R_{2a} の一方は1)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基を、他方は置換基を有していてもよい環状基または水素原子を； R_3 、 R_4 および R_5 は、同一または異なって、水素原子または置換基を示し、 R_4 は、 R_3 または R_5 と互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなる糖尿病の予防・治療剤。

【請求項16】 X_1 および X_2 が、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし8のスペーサー； R_{1a} および R_{2a} の一方が1)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基、他方が置換基を有していてもよい環状基である請求項15記載の剤。

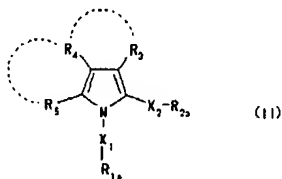
【請求項17】哺乳動物に式

【化4】



【式中、 X_1 および X_2 は、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし20のスペーサーを； R_{1a} および R_{2a} の一方は1)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基を、他方は置換基を有していてもよい環状基または水素原子を； R_3 、 R_4 および R_5 は、同一または異なって、水素原子または置換基を示し、 R_4 は、 R_3 または R_5 と互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防・治療方法。

【請求項18】糖尿病の予防・治療剤製造のための、式【化5】

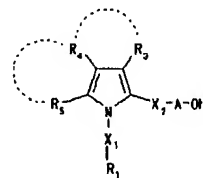


【式中、 X_1 および X_2 は、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし20のスペーサーを； R_{1a}

および R_{2a} の一方は1)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基を、他方は置換基を有していてもよい環状基または水素原子を； R_3 、 R_4 および R_5 は、同一または異なって、水素原子または置換基を示し、 R_4 は、 R_3 または R_5 と互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩の使用。

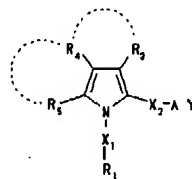
【請求項19】式

【化6】



【式中、Aは環状基を、その他の記号は請求項1記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式： $H-Y$ 【式中、Yは置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基を示す]で表される化合物とを反応させることを特徴とする、式

【化7】



【式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

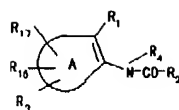
【発明の属する技術分野】本発明は、プロテインチロシンホスファターゼ（以下、PTPと略記することがある）阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などの医薬として有用なピロール化合物に関する。また、本発明は、ピロール化合物を含有するプロテインチロシンホスファターゼ阻害剤に関する。さらに、本発明は、ピロール化合物を含有する糖尿病の予防・治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】プロテインチロシンホスファターゼ阻害作用を有する化合物としては、以下のような化合物が知られている。

1) WO99/46244には、式

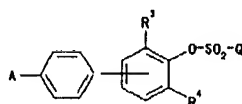
【化8】



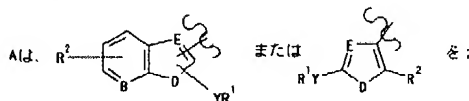
〔式中、Aは、二重結合とともに、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、フラザニル、または1,2,3-トリアゾリルを；R₁は水素、COR₅等を；R₂はCOR₅等を；R₃、R₁₀およびR₁₇は、独立して、水素等を；R₄は水素、ヒドロキシ等を；R₅はヒドロキシ等を示す〕で表される化合物が記載されている。

2) WO99/58520には、式

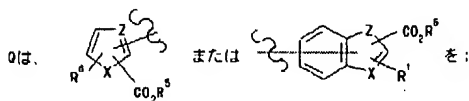
〔化9〕



〔式中、
〔化10〕

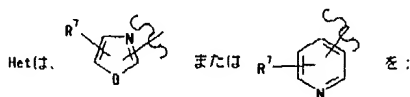


〔化11〕



Bは炭素原子または窒素原子を；Dは酸素原子、硫黄原子または窒素原子を；Eは炭素原子または窒素原子を；Xは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を；Yは結合、メチレン、C(O)、またはCH(OH)を；ZはCH=CH、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を；R¹はC₁₋₁₂アルキル；C₆₋₁₀アリール；C₇₋₁₅アラルキル；ハロゲン；トリフルオロメチル；C₁₋₆アルコキシ；Het-アルキル（アルキル基は1-6の炭素原子を含む）；トリフルオロメチル、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシでモノー、ジ-またはトリ-置換されたC₆₋₁₀アリールを；

〔化12〕



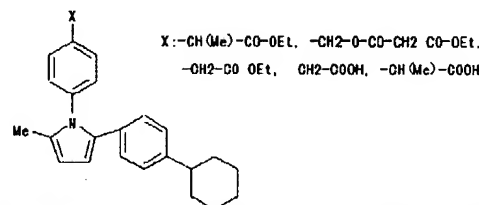
R⁷はC₁₋₃アルキレンを；Gは酸素原子、硫黄原子または窒素原子を；R²は水素原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルを；R³およびR⁴は、それぞれ独立して、水素原子；ハロゲ

ン；C₁₋₆アルキル；C₆₋₁₀アリール；ハロゲン；トリフルオロメチル；C₁₋₆アルコキシ；トリフルオロメチル、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシでモノー、ジ-またはトリ-置換されたC₆₋₁₀アリール；ニトロ；アルキルスルファミド；アリールスルファミド；C₃₋₈シクロアルキル；または酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選ばれる1-3個のヘテロ原子を有する5-7員複素環を；R⁵は、水素原子；C₁₋₆アルキル；トリフルオロメチル、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₇₋₁₅アラルキルまたはヘテロアリールでモノー、ジ-またはトリ-置換されたC₆₋₁₀アリールを；R⁶は、水素原子、-OR⁵または-OCOR⁵を示す；ただし、R¹がハロゲンであるとき、Yは結合手である〕で表される化合物が記載されている。

〔0003〕一方、以下のピロール化合物が知られている。

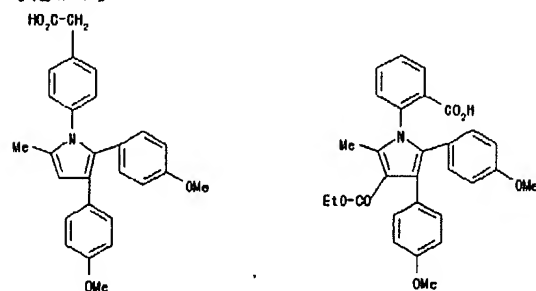
3) Farmaco, Ed. Sci (1984), 39(9), p765には、次の化合物が記載されている。

〔化13〕



4) 薬学雑誌 (1973), 93(5), p584には、次の化合物が記載されている。

〔化14〕



これらのピロール化合物については、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤および糖尿病の予防・治療剤としての報告はない。

〔0004〕

〔発明が解決しようとする課題〕プロテインチロシンホスファターゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などの医薬として有用なピロール化合物の開発が切望されている。

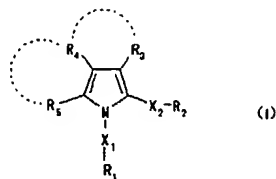
〔0005〕

〔課題を解決するための手段〕本発明は、

(1) ピロール環の窒素原子上の置換基およびN原子に隣接するピロール環構成炭素原子上の置換基の少なくとも一つが、カルボキシー-C₁₋₆アルコキシ基または(お

よび) カルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基で置換された環状基を含有していることに化学構造上の特徴を有する新規な、式

【化15】



[式中、 X_1 および X_2 は、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし20のスペーサーを； R_1 および R_2 の一方は1)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基を、他方は置換基を有していてもよい環状基または水素原子を； R_3 、 R_4 および R_5 は、同一または異なって、水素原子または置換基を示し、 R_4 は、 R_3 または R_5 と互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成していてもよい；ただし、 R_3 が水素原子、 R_4 が水素原子、かつ R_5 がメチルであるとき、 X_2-R_2 は4-シクロヘキシルフェニルでなく； R_3 が4-メトキシフェニル、 R_4 が水素原子、かつ R_5 がメチルであるとき、 X_2-R_2 は4-メトキシフェニルでなく； R_1 または R_2 が水素原子であるとき、隣接する X_1 または X_2 は C_{1-7} アルキレンでない]で表される化合物またはその塩；

(2) X_1 および X_2 が、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし8のスペーサー； R_1 および R_2 の一方が1)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基、他方が置換基を有していてもよい環状基である前記(1)記載の化合物；

(3) R_1 または R_2 がカルボキシ- $(C_{6-14}$ アリール置換) C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- $(C_{6-14}$ アリール置換) C_{1-6} アルコキシ基で置換された C_{6-14} アリールである前記(1)記載の化合物；

(4) R_1 または R_2 の一方がカルボキシ- $(C_{6-14}$ アリール置換) C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- $(C_{6-14}$ アリール置換) C_{1-6} アルコキシ基で置換された C_{6-14} アリールであり、他方が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールである前記(1)記載の化合物；

(5) X_1 および X_2 が、同一または異なって、結合手または C_{1-8} アルキレンである前記(1)記載の化合物；

(6) R_3 、 R_4 および R_5 が、同一または異なって、水素原子または炭化水素基である前記(1)記載の化合

物；

(7) R_3 および R_4 が水素原子である前記(1)記載の化合物；

(8) R_5 が C_{1-6} アルキルである前記(1)記載の化合物；

(9) 前記(1)記載の化合物のプロドラッグ；

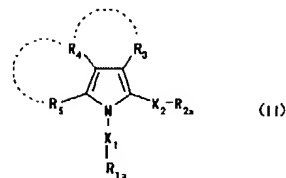
(10) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；

(11) プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤である前記(10)記載の医薬組成物；

(12) 糖尿病の予防・治療剤である前記(10)記載の医薬組成物；

(13) 式

【化16】

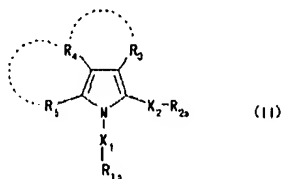


[式中、 X_1 および X_2 は、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし20のスペーサーを； R_1 および R_2 の一方は1)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基を、他方は置換基を有していてもよい環状基または水素原子を； R_3 、 R_4 および R_5 は、同一または異なって、水素原子または置換基を示し、 R_4 は、 R_3 または R_5 と互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるプロテインチロシンホスファターゼ阻害剤；

(14) X_1 および X_2 が、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし8のスペーサー； R_1 および R_2 の一方が1)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基、他方が置換基を有していてもよい環状基である前記(13)記載の剤；

(15) 式

【化17】



[式中、 X_1 および X_2 は、同一または異なって、結合手

または主鎖の原子数1ないし20のスペーサーを； R_{1a} および R_{2a} の一方は1)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基を、他方は置換基を有していてもよい環状基または水素原子を； R_3 、 R_4 および R_5 は、同一または異なって、水素原子または置換基を示し、 R_4 は、 R_3 または R_5 と互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなる糖尿病の予防・治療剤；

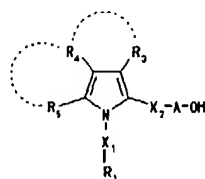
(16) X_1 および X_2 が、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし8のスペーサー； R_{1a} および R_{2a} の一方が1)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2)置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基、他方が置換基を有していてもよい環状基である前記(15)記載の剤；

(17) 哺乳動物に式(II)で表される化合物またはその塩の有効量を投与することとを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防・治療方法；

(18) 糖尿病の予防・治療剤製造のための、式(II)で表される化合物またはその塩の使用；

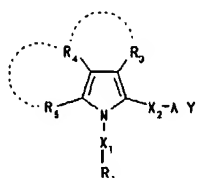
(19) 式

【化18】



〔式中、Aは環状基を、その他の記号は前記(1)記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩、式： $H-Y$ 〔式中、Yは置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基を示す〕で表される化合物とを反応させることを特徴とする、式

【化19】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法；などに関する。

【0006】 X_1 または X_2 で示される「主鎖の原子数1ないし20のスペーサー」とは、主鎖の原子が1ないし20個連なっている2価の基を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数える

ものとする。「主鎖の原子数1ないし20のスペーサー」としては、例えば-0-；-S-；-CO-；-SO-；-SO₂-；-NR^R-（R^Rは水素原子、置換（例えばハロゲン化）されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換（例えばハロゲン化）されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、置換（例えばハロゲン化）されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルを示す）；および置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基から選ばれる1ないし5個（好ましくは1ないし3個）からなる2価基などが挙げられる。

【0007】R^Rで示される「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を置換可能な位置に有していてもよい C_{1-6} アルキルが挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。R^Rで示される「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を置換可能な位置に有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルなどが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

【0008】R^Rで示される「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を置換可能な位置に有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルなどが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

【0009】前記「置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基」における「2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基」としては、例えば

(1) C_{1-6} アルキレン（例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-(CH(CH₃))₂-、-(CH₂)₂C(C

$H_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など)；

(2) C_{2-6} アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)；

(3) C_{2-6} アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ など)などが挙げられる。「置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、水酸基などが挙げられる。該「置換基」の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

【0010】「主鎖の原子数1ないし20のスペーサー」の好適な例としては、

(1) 1ないし3個の置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよい C_{1-20} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CF_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_7-$ 、 $-(CH_2)_8-$ 、 $-(CH_2)_9-$ 、 $-(CH_2)_{10}-$ 、 $-(CH_2)_{11}-$ 、 $-(CH_2)_{12}-$ 、 $-(CH_2)_{13}-$ 、 $-(CH_2)_{14}-$ 、 $-(CH_2)_{15}-$ 、 $-(CH_2)_{16}-$ 、 $-(CH_2)_{17}-$ 、 $-(CH_2)_{18}-$ 、 $-(CH_2)_{19}-$ 、 $-(CH_2)_{20}-$ など)；

(2) 1ないし3個の置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよい C_{2-20} アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)；

(3) 1ないし3個の置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよい C_{2-20} アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ など)；

(4) $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}NR^6(CH_2)_{w2}-$ ；

(5) $-(CH_2)_{w3}CO-$ 、 $-(CH_2)_{w3}CONR^6(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^6CO(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}SO_2NR^6(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^6SO_2(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ ；

(6) $-(CH_2)_{w5}NR^6CONR^6b(CH_2)_{w6}-$ ；(R^6 は前記と同意義を； R^6b は R^6 と同意義を； $w1a$ および $w2a$ は0ないし19の整数を、かつ $w1a+w2a$ が0ないし19を； $w3a$ および $w4a$ は0ないし18の整数を、かつ $w3a+w4a$ が0ないし18を； $w5a$ および $w6a$ は0ないし17の整数を、かつ $w5a+w6a$ が0ないし17を示す)などが挙げられる。

【0011】前記した「主鎖の原子数1ないし20のス

ペーサー」のなかでも、以下のような「主鎖の原子数1ないし8のスペーサー」が好ましい。

(1) 1ないし3個の置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよい C_{1-8} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CF_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など)；

(2) 1ないし3個の置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよい C_{2-8} アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)；

(3) 1ないし3個の置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよい C_{2-8} アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ など)；

(4) $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}NR^6(CH_2)_{w2}-$ ；

(5) $-(CH_2)_{w3}CO-$ 、 $-(CH_2)_{w3}CONR^6(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^6CO(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}SO_2NR^6(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^6SO_2(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ ；

(6) $-(CH_2)_{w5}NR^6CONR^6b(CH_2)_{w6}-$ ；(R^6 は前記と同意義を； R^6b は R^6 と同意義を； $w1$ および $w2$ は0ないし5の整数を、かつ $w1+w2$ が0ないし7を； $w3$ および $w4$ は0ないし4の整数を、かつ $w3+w4$ が0ないし6を； $w5$ および $w6$ は0ないし3の整数を、かつ $w5+w6$ が0ないし5を示す)などが挙げられる。

【0012】「主鎖の原子数1ないし20のスペーサー」は、好ましくはそれぞれ1ないし3個の置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよい C_{1-20} アルキレン(好ましくは C_{1-8} アルキレン)または C_{2-20} アルケニレン(好ましくは C_{2-8} アルケニレン)などである。 X_1 または X_2 は、好ましくは、結合手または1ないし3個の置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよい C_{1-20} アルキレン(好ましくは、 C_{1-8} アルキレン)である。 X_1 または X_2 は、さらに好ましくは、結合手または C_{1-8} アルキレンである。式(I)または(II)において、 X_1 および X_2 が、同一または異なって、結合手または C_{1-8} アルキレンであることが好ましい。

【0013】 R_1 、 R_2 、 R_{1a} または R_{2a} で示される

「1) 置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2) 置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基」および

「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基、非芳香族環状炭化水素基、非芳香族複素環基などが挙げられる。芳香族炭化水素基としては、例えば C_6-14 アリールなどが好ましい。該 C_6-14 アリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニルなどが挙げられる。

【0014】芳香族複素環基としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし7員の芳香族単環式複素環基または芳香族縮合複素環基が挙げられる。ここで、芳香族縮合複素環基としては、例えばこれら5ないし7員の芳香族単環式複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。芳香族複素環基の具体例としては、例えば2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、2-キナゾリル、4-キナゾリル、2-キノキサリル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、インドール-1-イル、インドール-3-イル、1H-インダゾール-3-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-イル等が挙げられる。

【0015】非芳香族環状炭化水素基としては、炭素数3ないし10の非芳香族環状炭化水素基が好ましい。非芳香族環状炭化水素基としては、例えば C_3-10 シクロアルキル、 C_3-10 シクロアルケニル、 C_4-10 シクロアルカジエニルなどが挙げられる。 C_3-10 シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビ

シクロ[3, 2, 1]ヘプチル、ビシクロ[2, 2, 2]オクチル、ビシクロ[3, 2, 1]オクチル、ビシクロ[3, 2, 2]ノニル、ビシクロ[4, 2, 1]ノニル、ビシクロ[4, 3, 1]デシル、トリシクロ[3, 3, 1, 3, 7]デシルなどが挙げられる。 C_3-10 シクロアルケニルとしては、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル(例、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル)、シクロヘキセニル(例、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル)、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。 C_4-10 シクロアルカジエニルとしては、シクロヘプタジエニル、シクロペンタジエニル(例、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル)、シクロヘキサジエニル(例、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル)などが挙げられる。非芳香族環状炭化水素基としては、上記以外に、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルなども挙げられる。

【0016】非芳香族複素環基としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし7員の非芳香族単環式複素環基または非芳香族縮合複素環基が挙げられる。ここで、非芳香族縮合複素環基としては、例えばこれら5ないし7員の非芳香族単環式複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。非芳香族複素環基の具体例としては、例えば1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオホルホリノ、1-ピペラジニル、ヘキサメチレンイミン-1-イル、オキサゾリジン-3-イル、チアゾリジン-3-イル、イミダゾリジン-3-イル、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2, 4-ジオキソイミダゾリジン-3-イル、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル、2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イル等が挙げられる。「環状基」は、好ましくは芳香族炭化水素基であり、さらに好ましくはフェニル、ナフチル、ビフェニルなどの C_6-14 アリールである。なかでも、フェニルが好ましい。

【0017】 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 で示される「環状基」が有していてもよい「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、置換基を有していてもよい C_1-8 (好ましくは C_1-6)脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい C_6-14 アリール、置換基を有していてもよい C_7-19 アラールキル、置換基を有していてもよい C_3-10 シクロアルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C_{1-12} (好ましくは C_{1-6})アルコキシ、置換基を有していてもよい C_6-14 アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_7-19 アラールキルオキシ、置換基を有していてもよ

い C_{3-10} シクロアルキルオキシ、メルカプト、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールチオ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルチオ、置換基を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキルチオ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、置換基を有していてもよい複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。上記置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0018】前記「置換基を有していてもよい C_{1-8} 脂肪族炭化水素基」における「 C_{1-8} 脂肪族炭化水素基」としては、例えば C_{1-8} （好ましくは C_{1-6} ）アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなど）、 C_{2-6} アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど）、 C_{2-6} アルキニル（例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど）などが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」における「 C_{6-14} アリール」としては、前記「環状基」として例示したものが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「 C_{7-19} アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル」における「 C_{3-10} シクロアルキル」としては、前記「環状基」として例示したものが挙げられる。

【0019】前記「置換基を有していてもよい C_{1-12} （好ましくは C_{1-6} ）アルコキシ」における「 C_{1-12} アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」における「 C_{6-14} アリールオキシ」としては、例えばフェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」における「 C_{7-19} アラルキルオキシ」としては、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ

などが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキルオキシ」における「 C_{3-10} シクロアルキルオキシ」としては、例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。

【0020】前記「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ」における「 C_{1-6} アルキルチオ」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールチオ」における「 C_{6-14} アリールチオ」としては、例えばフェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルチオ」における「 C_{7-19} アラルキルチオ」としては、例えばベンジルチオ、フェネチルチオ、ジフェニルメチルチオ、トリフェニルメチルチオ、1-ナフチルメチルチオ、2-ナフチルメチルチオ、2,2-ジフェニルエチルチオ、3-フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチルチオ、5-フェニルペンチルチオなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキルチオ」における「 C_{3-10} シクロアルキルチオ」としては、例えばシクロプロピルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオなどが挙げられる。

【0021】前記「モノ- C_{1-6} アルキルアミノ」としては、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどが挙げられる。前記「ジ- C_{1-6} アルキルアミノ」としては、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、前記「環状基」として例示した「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」が挙げられる。

【0022】前記「置換基を有していてもよい C_{1-8} 脂肪族炭化水素基」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」、「置換基を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル」、「置換基を有していてもよい C_{1-12} アルコキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールチオ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルチオ」、「置換基を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキルチオ」、「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、

ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、複素環基、 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0023】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、前記 R^0 として例示したものが挙げられる。「 C_{6-14} アリール」としては、前記「環状基」として例示したものが挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルコキシなどが挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオなどが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。「モノ- C_{1-6} アルキルアミノ」、「ジ- C_{1-6} アルキルアミノ」としては、前記 R_1 等における「置換基」として例示したものが挙げられる。

【0024】「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど

が挙げられる。「モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル」としては、例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどが挙げられる。「ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル」としては、例えばジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなどが挙げられる。

【0025】「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミドなどが挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。「 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド」としては、例えばメトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなどが挙げられる。「 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ」としては、例えばメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなどが挙げられる。「 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ」としては、例えばアセトキシ、プロパノイルオキシなどが挙げられる。「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ」としては、例えばメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなどが挙げられる。「モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ」としては、例えばメチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。「ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ」としては、例えばジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。「複素環基」としては、前記「環状基」として例示した「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」が挙げられる。「 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル」における「 C_{3-10} シクロアルキル」としては、前記「環状基」として例示したものが挙げられる。また、「 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル」における「 C_{1-6} アルキル」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【0026】前記「アシル」としては、例えば、式： $-CO-R^7$ 、 $-CO-OR^7$ 、 $-CO-NR^7R^8$ 、 $-CS-NR^7R^8$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-SO-R^7$ 〔式中、 R^7 は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii)置換基を有していてもよい複素環基； R^7 は(i)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii)置換基を有していてもよい複素環基； R^8 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示し； R^7 と R^8 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい〕で表されるアシルなどが挙げられる。

【0027】 R^7 または R^7 で示される「置換基を有して

いてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば炭素数1ないし19個の炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなど)などが挙げられる。なかでも、下記a)～f)が好ましい。

- a) C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)；
- b) C_{2-6} アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど)；
- c) C_{2-6} アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど)；
- d) C_{3-10} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)；
- e) C_{6-14} アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなど)；
- f) C_{7-19} アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)。「炭化水素基」は、好ましくは C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-19} アラルキルなどである。

【0028】「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{1-8} 脂肪族炭化水素基」などにおける「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0029】 R^7 または R^7a で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記 R_1 または R_2 における「置換基」として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」が挙げられる。 R^8 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、前記「 C_{1-8} 脂肪族炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

【0030】 R^7 と R^8 とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられる。該「含窒素複素環」は、好ましくは、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどである。該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{1-8} 脂肪族炭化水素基」などにおける「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0031】「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、 C_{6-14} アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル(例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど)、 C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど)、複素環カルボニル(例、ニコチノイルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、 C_{6-14} アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなど)、複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニルなど)、 C_{6-14} アリールスルホニル(例、フェニルスルホニルなど)などである。

【0032】前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式： $-NR^9-COR^{10}$ 、 $-NR^9-COOR^{10a}$ 、 $-NR^9-SO_2R^{10a}$ 、 $-NR^9-CONR^{10a}R^{10b}$ 〔式中、 R^9 は水素原子または C_{1-6} アルキルを； R^{10a} は前記 R^7 と同意義を； R^{10b} は前記 R^7a と同意義を； R^{10c} は R^8 と同意義を示す〕で表されるアシルアミノなどが挙げられる。 R^9 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、前記「 C_{1-8} 脂肪族炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

【0033】該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、メチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミド、ペンチルカルボキサミドなど)、 C_{6-14} アリール-カルボキサミド(例、フェニルカルボキサミドなど)、 C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド(例、ベンジルカルボキサミドなど)、複素環カルボキサミド(例、ベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ(例、フェニルアミノカルボニルアミノなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ(例、フェニルスルホニルアミノなど)などである。

【0034】前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式： $-O-COR^{11}$ 、 $-O-COOR^{11}$ 、 $-O-CONHR^{11}$ 〔式中、 R^{11} は前記 R^7 と同意義を示す〕で表されるアシルオキシなどが挙げられる。該「アシルオキシ」は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、複素環カルボニルオキシ(例、ニコチノイルオキシなど)などである。

【0035】 R_1 、 R_2 、 R_{1a} または R_{2a} で示される「環状基」が有していてもよい「置換基」は、好ましくは、1) ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素、臭素など)；

2) 置換基を有していてもよい C_{1-8} 脂肪族炭化水素基(好ましくは、 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、ハロゲン原子、カルボキシおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個有していてもよい C_{1-8} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルなど)；

3) 置換基を有していてもよい C_{1-12} アルコキシ(好ましくは、 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、カルボキシ、 C_{6-14} アリールおよびハロゲン原子から選ばれる置換基を1ないし4個有していてもよい C_{1-12} アルコキシなど)；

4) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ(好ましくは、フェノキシなど)；

5) 置換基を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル(好ましくは、 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルなど)；

6) C_{7-19} アラルキル(好ましくは、ベンジルなど)；

7) 複素環基(好ましくは2-ベンゾオキサゾリルなど)；などである。

【0036】 R_1 、 R_2 、 R_{1a} または R_{2a} で示される「環状基」が有していてもよい「置換基」は、さらに好ましくは、

1) ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素、臭素など)；

2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} 脂肪族炭化水素基

(好ましくは、ハロゲン原子、カルボキシおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルなど)；

3) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ(好ましくは、カルボキシおよび C_{6-14} アリールから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルコキシなど)；

4) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ(好ましくは、フェノキシなど)；などである。

【0037】 R_1 、 R_2 、 R_{1a} または R_{2a} で示される「環状基」に関し、「 R_1 あるいは R_2 」および「 R_{1a} あるいは R_{2a} 」は、「1) 置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基および2) 置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} 脂肪族炭化水素基より選ばれる置換基」を有する。ここで、「置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基」としては、前記 R_1 等で示される「環状基」が有していてもよい「置換基」として例示した「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基」にさらに「置換基を有していてもよいカルボキシ」が置換した基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいカルボキシ」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基などが挙げられる。ここで、

「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記 R^7 として例示したものが挙げられる。「置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基」は、好ましくはカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基(例、カルボキシ-メトキシ、カルボキシ-エトキシなど)； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ-カルボニル-メトキシ、エトキシ-カルボニル-メトキシ、tert-ブトキシ-カルボニル-メトキシ、メトキシ-カルボニル-エトキシ、エトキシ-カルボニル-エトキシ、tert-ブトキシ-カルボニル-エトキシなど)；カルボキシ-(C_{6-14} アリール置換) C_{1-6} アルコキシ基(例、カルボキシ-(フェニル)メトキシ、カルボキシ-(フェニル)エトキシなど)； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル-(C_{6-14} アリール置換) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシカルボニル-(フェニル)メトキシ、エトキシカルボニル-(フェニル)メトキシ、tert-ブトキシカルボニル-(フェニル)メトキシ、メトキシカルボニル-(フェニル)エトキシ、エトキシカルボニル-(フェニル)エトキシ、tert-ブトキシカルボニル-(フェニル)エトキシなど)；カルボキシ-(複素環置換) C_{1-6} アルコキシ基(例、カルボキシ-(インドール-3-イル)メトキシ、カルボキシ-(インドール-3-イル)エトキシなど)； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル-(複素環置換) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシカルボニル-(インドール-3-イル)メトキシ、エト

キシカルボニル（インドール-3-イル）メトキシ、tert-ブトキシカルボニル（インドール-3-イル）メトキシ、メトキシカルボニル（インドール-3-イル）エトキシ、エトキシカルボニル（インドール-3-イル）エトキシ、tert-ブトキシカルボニル（インドール-3-イル）エトキシなど）などである。なかでも、カルボキシ（ C_{6-14} アリール置換） C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（ C_{6-14} アリール置換） C_{1-6} アルコキシ基などが好ましく、とりわけカルボキシ（フェニル）エトキシ、メトキシカルボニル（フェニル）エトキシ、エトキシカルボニル（フェニル）エトキシなどが好ましい。

【0038】「置換基を有していてもよいカルボキシ-C₁₋₆脂肪族炭化水素基」としては、前記R₁等で示される「環状基」が有していてもよい「置換基」として例示した「置換基を有していてもよいC₁₋₆脂肪族炭化水素基」にさらに「置換基を有していてもよいカルボキシ」が置換した基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいカルボキシ」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基などが挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記R⁷として例示したものが挙げられる。「置換基を有していてもよいカルボキシ-C₁₋₆脂肪族炭化水素基」は、好ましくはカルボキシ-C₁₋₆アルキル基（例、カルボキシ-メチル、カルボキシ-エチルなど）；C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキル基（例、メトキシ-カルボニル-メチル、エトキシ-カルボニル-メチル、tert-ブトキシ-カルボニル-メチル、メトキシ-カルボニル-エチル、エトキシ-カルボニル-エチル、tert-ブトキシ-カルボニル-エチルなど）；カルボキシ-C₂₋₆アルケニル基（例、カルボキシ-ビニルなど）；C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₂₋₆アルケニル基（例、メトキシ-カルボニル-ビニル、エトキシ-カルボニル-ビニル、tert-ブトキシ-カルボニル-ビニルなど）などである。

【0039】式（I）において、R₁またはR₂がカルボキシ（C₆₋₁₄アリール置換）C₁₋₆アルコキシ基またはC₁₋₆アルコキシカルボニル（C₆₋₁₄アリール置換）C₁₋₆アルコキシ基で置換されたC₆₋₁₄アリールであることが好ましい。また、式（I）において、R₁またはR₂の一方がカルボキシ（C₆₋₁₄アリール置換）C₁₋₆アルコキシ基またはC₁₋₆アルコキシカルボニル（C₆₋₁₄アリール置換）C₁₋₆アルコキシ基で置換されたC₆₋₁₄アリールであり、他方が置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールであることが好ましい。さらに、式（I）において、R₂がカルボキシ（C₆₋₁₄アリール置換）C₁₋₆アルコキシ基またはC₁₋₆アルコキシカルボニル（C₆₋₁₄アリール置換）C₁₋₆アルコ

キシ基で置換されたC₆₋₁₄アリールであり、R₁が置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールであることが好ましい。

【0040】 R_3 、 R_4 または R_5 で示される「置換基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ- C_{1-10} アルキル(好ましくは C_{1-6} アルキル)-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0041】「置換基を有しているもよい炭化水素基」および「置換基を有しているもよい複素環基」としては、前記R⁷として例示したものが挙げられる。「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」、「C₁₋₆アルコキシカルボニル」、「モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル」、「ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド」、「C₁₋₆アルコキシカルボキサミド」、「C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ」、「C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ」、「C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ」、「モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ」、「ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ」としては、前記「置換基を有しているもよいC₁₋₈脂肪族炭化水素基」などにおける「置換基」として例示したものが挙げられる。「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、前記R⁶として例示したものが挙げられる。「モノ-C₁₋₆アルキルアミノ」、「ジ-C₁₋₆アルキルアミノ」としては、前記R₁等における「置換基」として例示したものが挙げられる。

【0042】R₃、R₄およびR₅は、好ましくは水素原子または炭化水素基であり、さらに好ましくは、水素原子、C₁₋₆アルキル（好ましくはメチル、エチル、プロピルなど）、C₆₋₁₄アリール（好ましくはフェニルなど）

などである。 R_3 および R_4 は、特に好ましくは水素原子である。 R_5 は、特に好ましくは C_{1-6} アルキル（好ましくはメチルなど）である。

【0043】 R_4 は、 R_3 または R_5 と互いに結合して、「置換基を有していてもよい環」を形成していてもよい。該「置換基を有していてもよい環」における「環」としては、ベンゼン環、 C_{3-8} シクロアルケン、 C_{4-8} シクロアルカジエン、5ないし8員芳香族複素環、5ないし8員非芳香族複素環などが挙げられる。 C_{3-8} シクロアルケンとしては、例えばシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなどが挙げられる。 C_{4-10} シクロアルカジエンとしては、例えばシクロヘプタジエン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエンなどが挙げられる。5ないし8員芳香族複素環としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する5ないし8員の芳香族単環式複素環が挙げられる。5ないし8員芳香族複素環としては、例えばチオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、ビリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンなどが挙げられる。5ないし8員非芳香族複素環としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する5ないし8員の非芳香族単環式複素環が挙げられる。5ないし8員非芳香族複素環としては、例えばピロリン、ピラゾリンなどが挙げられる。上記した「環」のなかでも、ベンゼン環が好ましい。

【0044】「置換基を有していてもよい環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{1-8} 脂肪族炭化水素基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。「置換基を有していてもよい環」は、好ましくはベンゼン環である。

【0045】式（I）で表される化合物（以下、化合物（I）と略記することがある）の好適な例としては、例えば以下の化合物が挙げられる。 X_1 および X_2 が、同一または異なって、結合手または C_{1-8} アルキレン； R_1 または R_2 の一方（好ましくは R_2 ）がカルボキシ（ C_{6-14} アリール置換） C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルコキシカルボニル（ C_{6-14} アリール置換） C_{1-6} アルコキシ基〔好ましくは、カルボキシ（フェニル）エトキシ、メトキシカルボニル（フェニル）エトキシ、エトキシカルボニル（フェニル）エトキシ〕で置換された C_{6-14} アリール（好ましくはフェニル）であり、他方（好ましくは R_1 ）が、

1) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素、塩素、臭素など）；

2) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、ハロゲン原子、カルボキシおよび C_{1-6} アルコ

キシカルボニルから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個有していてもよい C_{1-8} アルキルまたは C_{2-6} アルケニル；

3) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、カルボキシ、 C_{6-14} アリールおよびハロゲン原子から選ばれる置換基を1ないし4個有していてもよい C_{1-12} アルコキシ；

4) C_{6-14} アリールオキシ（好ましくは、フェノキシなど）；

5) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル；

6) C_{7-19} アラルキル（好ましくは、ベンジルなど）；および

7) 複素環基（好ましくは2-ベンゾオキサゾリルなど）；から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール（好ましくはフェニル）； R_3 および R_4 が水素原子； R_5 が C_{1-6} アルキル（好ましくはメチルなど）である化合物。

【0046】化合物（I）または（II）の塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩；および塩基性または酸性アミノ酸との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましく、さらにナトリウム塩などのアルカリ金属塩が好ましい。

【0047】化合物（I）、（II）およびそれらの塩（以下、本化合物と略記することがある）は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.5ないし3個の水分子を有していてもよい。さらに、本化合物は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）で標識されていてもよい。

【0048】本化合物が、光学異性体、立体異性体、位

置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本化合物に含まれる。該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。本化合物は、光学活性体であることが好ましい。

【0049】光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

【0050】2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

【0051】3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、本化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジア

ステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

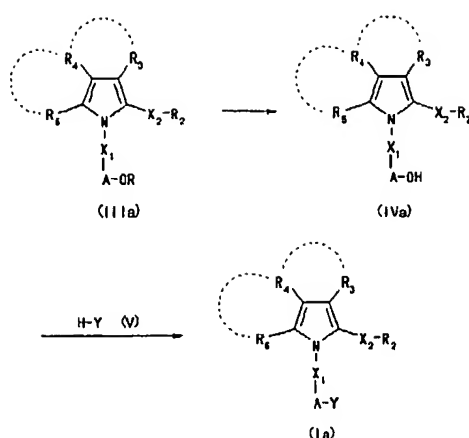
【0052】本化合物は、プロドラッグとして用いてもよい。本化合物のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして本化合物に変化する化合物をいう。本化合物のプロドラッグとしては、本化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、本化合物のアミノ基がエICOSAノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ビバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など]；本化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、本化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ビバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；本化合物のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物[例、本化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ビバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など]などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって本化合物から製造することができる。また、本化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で本化合物に変化するものであってもよい。

【0053】本化合物は、例えば以下に詳述する[製造法1]、[製造法2]またはこれらに準ずる方法によって製造することができる。なお、原料化合物として用いられる化合物(IIIa)、(IVa)、(V)、(IIIb)、(IVb)、(IIIc)、(VI)は、それぞれ塩として用いてもよい。このような塩としては、前記化合物(I)または(II)の塩として例示したものが挙げられる。

[製造法1] 式(I)において、 R_1 が「置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基を有し、さらに置換基を有していてもよい環状基」である化合物(Ia)は、例えば以下の[A法]にしたがって製造することができる。

[A法]

【化20】



〔式中、Aは環状基を、RはC₁–₆アルキルを、Yは置換基を有していてもよいカルボキシ–C₁–₆アルコキシ基を、その他の記号は前記と同意義を示す〕Aで示される「環状基」としては、前記R₁またはR₂において例示した「環状基」が挙げられる。Rで示される「C₁–₆アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。なかでも、メチルが好ましい。Yで示される「置換基を有していてもよいカルボキシ–C₁–₆アルコキシ基」としては、前記R₁またはR₂において例示した「置換基を有していてもよいカルボキシ–C₁–₆アルコキシ基」が挙げられる。

【0054】本法では、まず、化合物(IIIa)をアルキル除去反応に付し、化合物(IVa)を製造する。アルキル除去反応は、常法に従い、反応に影響を及ぼさない溶媒中で、酸と接触させることにより行われる。反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これら溶媒の使用量は、例えば化合物(IIIa)に対し、1ないし100容量倍である。酸としては、例えば三臭化ホウ素、臭化水素などが挙げられる。酸の使用量は、化合物(IIIa)に対し、好ましくは1ないし10モル当量である。反応温度は、通常約–50ないし150℃である。反応時間は、通常、約0.5ないし約20時間である。このようにして得られる化合物(IVa)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物(IVa)は、単離せずに次の反応に用いてもよい。

【0055】ついで、化合物(IVa)と化合物(V)とを反応させ、化合物(Ia)を製造する。本反応は、自体公知の方法、例えばシンセシス(Synthesis)、1頁(1981年)等に記載の方法、あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。すなわち、本反応は、有機リン化合物および親電子剤の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。有機リン化合物と

しては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。親電子剤としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジビヘラジンなどが挙げられる。有機リン化合物および親電子剤の使用量は、それぞれ化合物(IVa)に対して、好ましくは約1ないし約5モル当量である。反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これら溶媒の使用量は、例えば化合物(IVa)に対し、1ないし100容量倍である。反応温度は、通常約–50ないし約150℃、好ましくは約–10ないし約100℃である。反応時間は、通常、約0.5ないし約20時間である。このようにして得られる化合物(Ia)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0056】上記〔A法〕により得られる化合物(Ia)は、必要により加水分解反応に付してもよく、該加水分解反応により、Yで示される「置換基を有していてもよいカルボキシ–C₁–₆アルコキシ基」におけるカルボキシが遊離の化合物(Iaa)を製造することができる。加水分解反応は、常法に従い、酸または塩基の存在下、含水溶媒中で行われる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、臭化水素酸などが挙げられる。塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの水酸化アルカリ金属などが挙げられる。酸または塩基の使用量は、通常、化合物(Ia)に対して過剰量である。酸の使用量は、好ましくは、化合物(Ia)に対し、約2ないし約50当量である。塩基の使用量は、好ましくは、化合物(Ia)に対し、約1.2ないし約5当量である。含水溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドおよびアセトンなどから選ばれる1種以上の溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。これら溶媒の使用量は、例えば化合物(Ia)に対し、1ないし100容量倍である。反応温度は、通常約–20ないし約150℃、好ましくは約–10ないし約100℃である。反応時間は、通常、約0.1ないし20時間である。このようにして得られる化合物(Iaa)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフ

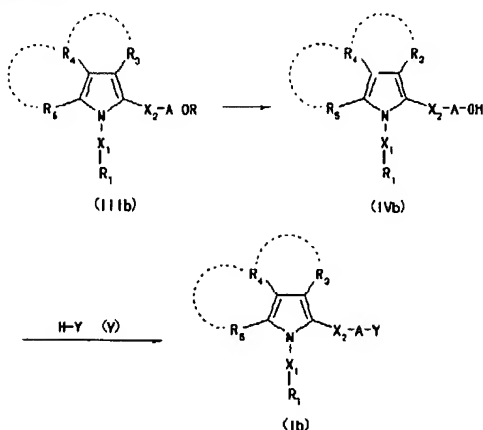
ィーなどにより単離精製することができる。

【0057】上記【A法】において原料化合物として用いられる化合物(IIIa)は、自体公知の方法、例えばケミストリー オブ ヘテロサイクリック コンパウンズ (Chemistry of Heterocyclic Compounds)、48巻、パート1、105-294頁(1990年)；ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、40巻、1619-1633頁(1997年)等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。また、上記【A法】において原料化合物として用いられる化合物(V)は、自体公知の方法により製造することができる。

【0058】式(I)において、R₂が「置換基を有しているもよいカルボキシ-C₁₋₆アルコキシ基を有し、さらに置換基を有しているもよい環状基」である化合物(Ib)は、例えば以下の【B法】にしたがって製造することができる。

【B法】

【化21】



【式中の記号は前記と同意義を示す】

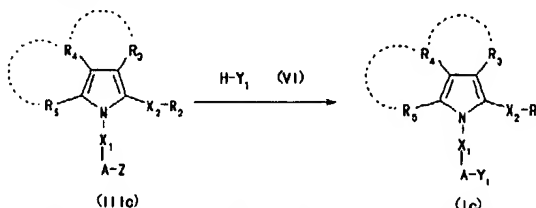
本法は、前記【A法】と同様にして行われる。【B法】により得られる化合物(Ib)は、必要により加水分解反応に付してもよく、該加水分解反応により、Yで示される「置換基を有しているもよいカルボキシ-C₁₋₆アルコキシ基」におけるカルボキシが遊離の化合物(Ib)を製造することができる。加水分解反応は、前記化合物(Iaa)の場合と同様にして行われる。このようにして得られる化合物(Ibb)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0059】上記【B法】において原料化合物として用いられる化合物(IIIb)は、自体公知の方法、例えばケミストリー オブ ヘテロサイクリック コンパウンズ (Chemistry of Heterocyclic Compounds)、48巻、パート1、105-294頁(1990年)；ジャーナ

ル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、40巻、1619-1633頁(1997年)等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

【0060】【製造法2】式(I)において、R₁およびR₂の一方が「置換基を有しているもよいカルボキシ-C₁₋₆脂肪族炭化水素基を有し、さらに置換基を有しているもよい環状基」である化合物(Ic)は、例えば以下の方法にしたがって製造することができる。

【化22】



【式中、Zはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシを、Y₁は置換基を有しているもよいカルボキシ-C₁₋₆脂肪族炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す】

Zで示されるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素などが挙げられる。Zは、好ましくは臭素などである。Y₁で示される「置換基を有しているもよいカルボキシ-C₁₋₆脂肪族炭化水素基」としては、前記R₁またはR₂において例示した「置換基を有しているもよいカルボキシ-C₁₋₆脂肪族炭化水素基」が挙げられる。

【0061】本法では、化合物(IIIc)と化合物(VI)とを反応させ、化合物(Ic)を製造する。本反応は、塩基、ホスフィン化合物およびパラジウム化合物の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；酢酸ナトリウムなどのアルカリ金属酢酸塩；トリエチルアミン、トリブチルアミンなどの有機塩基などが挙げられる。塩基の使用量は、化合物(IIIc)に対して、好ましくは約1ないし約5モル当量である。ホスフィン化合物としては、例えばトリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、トリフェニルホスフィンなどが挙げられる。パラジウム化合物としては、例えば酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、パラジウム炭素、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム(II)、ビス(ベンジリデンアセトン)パラジウムなどが挙げられる。ホスフィン化合物およびパラジウム化合物の使用量は、それぞれ化合物(IIIc)に対して、好ましくは約0.02ないし約5モル当量である。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；

ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、アセトニトリルなどが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これら溶媒の使用量は、例えば化合物(IIIc)に対し、1ないし100容量倍である。反応温度は、通常約-50ないし約250℃、好ましくは約-10ないし約200℃である。反応時間は、通常、約0.5ないし約100時間である。このようにして得られる化合物(Ic)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0062】上記「製造法2」により得られる化合物(Ic)は、必要により加水分解反応に付してもよく、該加水分解反応により、Y₁で示される「置換基を有してもよいカルボキシ-C₁₋₆脂肪族炭化水素基」におけるカルボキシが遊離の化合物(Icc)を製造することができる。加水分解反応は、前記化合物(Iaa)の場合と同様にして行われる。このようにして得られる化合物(Icc)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0063】上記「製造法2」において原料化合物として用いられる化合物(IIIc)は、自体公知の方法、例えばケミストリー オブ ヘテロサイクリック コンパウンズ (Chemistry of Heterocyclic Compounds)、48巻、パート1、105-294頁(1990年)；ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、40巻、1619-1633頁(1997年)等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。また、上記「製造法2」において原料化合物として用いられる化合物(VI)は、自体公知の方法により製造することができる。

【0064】前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、C₇₋₁₄アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆アルケ

ニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。カルボキシの保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、C₇₋₁₁アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0065】ヒドロキシの保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、C₇₋₁₀アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、n-プロピルなど)、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジ-C₁₋₆アルキルアセタールなど)などが用いられる。

【0066】上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

【0067】本化合物は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等)に対して、後述する各種疾患の予防・治療剤として用い

ることができる。

【0068】ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

【0069】溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。等張化剤の好適な例と

しては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

【0070】防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

【0071】医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ベレット、点滴剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。また、医薬組成物は、徐放性製剤であってもよい。医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

【0072】例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2

種以上を併用してもよい。水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-E〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

【0073】腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマー-L〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマー-LD〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマー-S〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-RS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

【0074】注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

【0075】本化合物は、優れたPTP阻害作用を有し、PTPに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。ここで、PTPとしては、細胞質型PTP、受容体

型PTP、リン酸化チロシンとともにリン酸化セリン／スレオニンも基質とするデュアル スペシフィシティ（dual specificity）ホスファターゼ、低分子量（LWN）-PTPなどが挙げられる。細胞質型PTPとしては、例えばPTP-1B、T-cell PTP（TC-PTP）、ラット脳（rat brain）PTP、STEP、PTPMEG1、PTPH1、PTPD1、PTPD2、FAP-1/BAS、PTP1C、SH-PTP2、SHP-2、PTP1D、SHP-1などが挙げられる。受容体型PTPとしては、例えばCD45、CD45/LCA、LAR、PTP α 、PTP β 、PTP δ 、PTP ϵ 、PTP ζ 、PTP μ 、PTP κ 、PTP σ 、SAP-1、PTP-U2/GLEPP1、DEP-1、OST-PTPなどが挙げられる。デュアル スペシフィシティ（dual specificity）ホスファターゼとしては、例えばMAPKホスファターゼ、PAC-1、rVH6、KAP、VII-1、VII R、cdc25などが挙げられる本化合物は、これらPTPのうち、特にPTP-1Bに対して優れた阻害作用を有する。

【0076】前記「PTPに起因する疾患」としては、例えば糖尿病（例、インスリン依存型糖尿病（I型糖尿病）、インスリン非依存型糖尿病（II型糖尿病）、妊娠糖尿病等）、耐糖能不全（IGT）、腫瘍（例、肺癌、腎臓癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、白血病、前立腺癌、皮膚癌など）、自己免疫疾患、免疫不全、アレルギー疾患（例、喘息など）、骨疾患（例、骨粗鬆症など）、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、関節疾患（例、慢性関節リウマチ、骨関節炎など）などが挙げられる。これらの疾患のうち、本化合物は、特に糖尿病（例、インスリン依存型糖尿病（I型糖尿病）、インスリン非依存型糖尿病（II型糖尿病）、妊娠糖尿病等）、耐糖能不全（IGT）などの予防・治療剤として有用である。

【0077】ここで、糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl未満および75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満の両方を満たす状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

【0078】また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。これらの報告においても、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上か、あるいは75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上

上を示す状態である。また、上記報告によれば、耐糖能異常とは、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態をIFG (Impaired Fasting Glucose) と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG (Impaired Fasting Glucose) のうち、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満である状態のみIFG (Impaired Fasting Glycemia) と呼ぶ。本化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) およびIFG (Impaired Fasting Glycemia) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) またはIFG (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

【0079】また、本化合物は、例えば高脂血症（例、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、低HDL血症等）；糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等〕；肥満；悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）；脂肪肝；高血圧；多嚢胞性卵巣症候群；腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等）；筋ジストロフィー；心筋梗塞；狭心症；脳梗塞；シンドロームX；高インスリン血症における知覚障害；過敏性腸症候群；急性または慢性下痢；炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎、肺炎、脾炎等）；動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症等）などの予防・治療剤としても用いることができる。本化合物は、インスリン抵抗性改善剤；インスリン感受性増強剤；血小板凝集抑制剤；耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤などとしても用いることができる。本化合物は、消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキネジア、胆のう炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善などにも用いることができる。本化合物は、食欲を調整（亢進または抑制）するため、例えば痩身、虚食症の治療剤（痩身または虚食症の投与対象における体重増加）または肥満の治療剤としても用いることもできる。

【0080】本化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば成

人の糖尿病患者に経口投与する場合、有効成分である本化合物を通常1回量として約0.01～約100mg/kg体重、好ましくは約5～約100mg/kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

【0081】本化合物は、その効果の増強を目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。本化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

【0082】なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤など）、本化合物以外のインスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、JTT-501、MC-555、YM-440、KRP-297、CS-011等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビッグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、インスリン分泌促進剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等のスルホニルウレア剤；レバグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド、GLP-1等）、アリミンアゴニスト（例、アラリンチド等）、本化合物以外のプロテインチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、 β 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等）等が挙げられる。

【0083】糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボレスタット、ミナレスタット、フィダレスタット、SK-860、CT-112等）、神経栄養因子（例、NGF、NT-3、BDNF等）、PKC阻害剤（例、LY-333531等）、AGE阻害剤（例、ALT946、ヒマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド（ALT766）等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸

等)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン等)が挙げられる。抗高脂血症としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤(例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらのナトリウム塩等)、スクアレン合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等)等が挙げられる。降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等)、カルシウム拮抗剤(例、塩酸ニカルジピン、塩酸マニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン等)等が挙げられる。

【0084】抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェブラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等)、脂リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット等)、 β 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レパチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等が挙げられる。利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系薬剤(例、エチアジド、シクロベンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリウムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

【0085】化学療法剤としては、例えばアルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。

なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などが好ましい。

【0086】さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン等)〔キャンサー・リサーチ(Cancer Research)、第49巻、5935~5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体(例、メゲステロールアセテート)〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー(Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213~225頁、1994年〕、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン等)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤(文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸等)〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー(British Journal of Cancer)、第68巻、314~318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本化合物と併用することができる。

【0087】併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤)などである。上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。2種以上の併用薬剤を用いる場合の好ましい組み合わせとしては、例えば以下のものが挙げられる。

- 1) インスリン抵抗性改善剤およびインスリン製剤;
- 2) インスリン抵抗性改善剤およびインスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤);
- 3) インスリン抵抗性改善剤および α -グルコシダーゼ阻害剤;
- 4) インスリン抵抗性改善剤およびビグアナイド剤;
- 5) インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤およびビグアナイド剤;
- 6) インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤およびインスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤);
- 7) インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤および α -グルコシダーゼ阻害剤;
- 8) インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤)およびビグアナイド剤;

9) インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）および α -グルコシダーゼ阻害剤；および

10) インスリン抵抗性改善剤、ビッグアニド剤および α -グルコシダーゼ阻害剤。

【0088】本化合物が、併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、これらの薬剤の使用量は、薬剤の反対効果を考慮して安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）およびビッグアニド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの薬剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病合併症剤、抗高脂血症剤、降圧剤などの投与量は低減でき、その結果これらの薬剤により引き起こされるであろう反対効果は効果的に防止できる。

【0089】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに以下の実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。以下の実施例中の「室温」は0ないし30℃を示す。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

【0090】本明細書中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
t : トリプレット (triplet)
q : クアルテット (quartet)
m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl_3 : 重クロロホルム

$\text{DMSO}-d_6$: 重ジメチルスルホキシド

DMSO : ジメチルスルホキシド

THF : テトラヒドロフラン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

$^1\text{H-NMR}$: プロトン核磁気共鳴 (通常フリー体を CDCl_3 中で測定した。)

IR : 赤外吸収スペクトル

【0091】本明細書において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、これらの略号は、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものである。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければ

し体を示すものとする。なお、以下の試験例において、クローニング方法及び塩基配列の決定法などの遺伝子操作法は、公知の方法（例えば、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning)、Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press (1989) 等に記載の方法）にしたがって行った。

【0092】本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕試験例1において使用したプライマー1の塩基配列を示す。

〔配列番号：2〕試験例1において使用したプライマー2の塩基配列を示す。

〔配列番号：3〕試験例1記載のPTP-1B cDNA (1322bp) の塩基配列を示す。

〔配列番号：4〕試験例1において使用したプライマー3の塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕試験例1において使用したプライマー4の塩基配列を示す。

〔配列番号：6〕試験例1に記載したPCR反応生成物 (976bp) の塩基配列を示す。

〔配列番号：7〕試験例1に記載したPTP-1B酵素活性ドメインのアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：8〕試験例1に記載のpET32a(+)に挿入したPTP-1B cDNA断片の塩基配列を示す。

【0093】

【実施例】実施例1

(2R)-2-((1-(4-プロモフェニル)-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキササン-2-イル)-1-プロパノール

2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール (100 g, 960 mmol) の水溶液 (200 ml) に濃塩酸 (20 ml) と 2,3-ジヒドロフラン (66.1 ml, 874 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を5 N 水酸化ナトリウム水溶液でpH 9にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を減圧蒸留し、目的物を油状物として得た。126 g (収率：82.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.73 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.67-1.81 (4H, m), 2.49 (1H, bs), 3.41-3.65 (6H, m), 4.48 (1H, t, J = 4.4 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2932, 2853, 1471, 1394, 1142, 1041, 980, 926.

(2) 3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキササン-2-イル)-1-プロパノール

オキサリルクロリド (16.6 ml, 190 mmol) の塩化メチレン溶液 (75 ml) にジメチルスルホキシド (29.8 ml, 420 mmol) を -78°C で15分かけて滴下した。混合液を15分間攪拌した後、3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキササン-2-イル)-1-プロパノール (30.0 g, 172 mmol) の塩化

メチレン溶液 (300 ml) を35 分かけて滴下し、 -78°C で1 時間撹拌した。得られる混合液にトリエチルアミン (83.5 ml, 600 mmol) を加え、 -70°C で1 時間撹拌した後、室温まで昇温させ、室温で2 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液を合わせて、飽和重層水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物を油状物として得た。17.0 g (収率: 52.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.94-2.01 (2H, m), 2.55-2.63 (2H, m), 3.41 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.59 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.51 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 9.77 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 2957, 2847, 1725, 1472, 1395, 1140, 1105, 1041, 1017, 972, 928.

【0094】(3) 3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノール
マグネシウム (440 mg, 18.1 mmol) のTHF 懸濁液 (10 ml) に1,2-ジブromoエタンを1 滴加えた後、4-ブロモアニリン (2.17 ml, 17.4 mmol) のTHF 溶液 (10 ml) を滴下した。反応液を 70°C で1 時間撹拌した後、 -70°C に冷却し3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-1-プロパノール (2 g, 11.6 mmol) を加えた。得られる混合液を -70°C で2 時間、室温で1 時間撹拌した後、10% 塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、目的物を油状物として得た。1.36 g (収率: 41.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.71-1.95 (4H, m), 2.58 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.42 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.61 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.47 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 4.63-4.71 (1H, m), 6.86 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3399, 2955, 2851, 1613, 1514, 1470, 1395, 1248, 1177, 1134, 1036, 980, 833.

(4) 3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノール

3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノール (1.18 g, 4.21 mmol) の塩化メチレン溶液 (50 ml) にピリジニウムクロロクロメート (1.36 g, 6.32 mmol) を加え、室温で3 時間撹拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル)で精製し、目的物を固体として得た。1.10 g (収率: 94.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72 (3H, s), 1.19 (3H, s), 2.03-2.13 (2H, m), 3.10 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.43 (2

H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.60 (2H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.87 (3H, s), 4.56 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2955, 1678, 1601, 1510, 1258, 1171, 1132, 1030, 995, 837.

【0095】(5) 1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール

3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノール (1.00 g, 3.59 mmol)、4-ブロモアニリン (679 mg, 3.95 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (51.5 mg, 0.271 mmol) のトルエン溶液 (50 ml) を20時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、目的物を固体として得た。960 mg (収率: 81.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.78 (3H, s), 6.34-6.35 (2H, m), 6.77 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.86-7.07 (5H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1507, 1491, 1246, 1030, 831, 714.

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NBrO}$ として

計算値: C, 62.21; H, 4.30; N, 4.27.

実験値: C, 62.14; H, 4.22; N, 4.28.

(6) 4-[1-(4-ブロモフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール (960 mg, 2.93 mmol) の塩化メチレン溶液 (30 ml) に 0°C で三臭化ホウ素 (1.11 ml, 11.7 mmol) を加えた。 0°C で30 分、室温で2 時間撹拌した後、反応液を氷水に注いだ。有機層を分離した後、飽和重層水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、目的物を固体として得た。512 mg (収率: 55.6%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.91 (1H, s), 6.34-6.35 (2H, m), 6.70 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.86-7.06 (5H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3200, 1491, 1240, 833, 826, 721.

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NBrO}$ として

計算値: C, 61.17; H, 3.85; N, 4.46.

実験値: C, 61.16; H, 3.81; N, 4.16.

【0096】(7) (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸エチル

(S)-フェニルアラニン (25.0 g, 151 mmol) をクロロホルム (100 ml) に懸濁させ、濃塩酸 (15 ml) を加え、室温で30 分間撹拌した後、結晶をろ取した。この結晶を5% 硫酸 (450 ml) に溶解後、得られる溶液に、 0°C で亜硝酸ナトリウム (20.6 g, 298 mmol) の水溶液 (120 ml) を3 時間かけて滴下した。反応液をエーテルで抽出した後、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さにp-トルエンスルホン酸一水和

物 (243 mg, 12.8 mmol) とエタノール (250 ml) を加え、12 時間加熱還流し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、目的物を固体として得た。

4.86 g (収率: 13.6 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.77 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 14, 6.6$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 14, 4.4$ Hz), 4.22 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.39–4.48 (1H, m), 7.20–7.35 (5H, m). IR (KBr) cm^{-1} : 3445, 2982, 1732, 1496, 1454, 1271, 1202, 1096, 1030, 747, 700.

$[\alpha]_D^{25.5} -21.2^\circ$ (c4.37, ベンゼン),

lit $[\alpha]_D^{24} -22.6$ (c4.33, ベンゼン)

(8) (2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル 4-[1-(4-ブロモフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール (1.20 g, 3.82 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (888 mg, 4.58 mmol), トリフェニルホスフィン (1.20 g, 4.58 mmol) のトルエン溶液 (10 ml) にジエチル アゾジカルボン酸 (40%, 2.00 g, 4.58 mmol) を加え、80 °C で 1.5 時間撹拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、目的物を固体として得た。860 mg (収率: 46.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.21–3.24 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.75 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.32 (2H, t, $J = 2.6$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 2.6$ Hz), 6.85–7.01 (4H, m), 7.26–7.29 (5H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1505, 1493, 1238, 1184, 1071, 1032, 833, 702.

$[\alpha]_D^{24} +16.0^\circ$ (c 0.54, クロロホルム)

【0097】実施例2

(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

実施例1で得た(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸エチル (280 mg, 0.571 mmol) の THF (2 ml)–メタノール (1 ml) 混合溶液に5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.685 ml, 3.43 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸で中和した後、有機層を分離し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、目的物を油状物として得た。240 mg (収率: 90.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.26 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.33 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.99 (4H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26–7.29 (5H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3031, 1725, 1491, 1234, 831.

$[\alpha]_D^{27} +4.1^\circ$ (c 0.42, クロロホルム)

【0098】実施例3

(2E)-3-{4-[1-(4-[(1E)-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロベニル]フェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-2-プロパン酸 エチル

(1) 1-(4-ブロモフェニル)-1,4-ペンタンジオン 4-ブロモベンズアルデヒド (25.0 g, 135 mmol)、トリエチルアミン (29.3 ml, 210 mmol)、メチルビニルケトン (8.74 ml, 105 mmol)、3-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウム ブロミド (5.30 g, 21.0 mmol) のエタノール懸濁液 (50 ml) を 77 °C で 20 時間撹拌した後、溶媒を減圧留去した。残さに 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて、目的物を結晶として得た。10.8 g (収率: 31.4%)

融点: 76–77 °C (ヘキサン–酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.23 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1707, 1676, 1586, 1410, 1318, 1071, 995, 847, 828, 750.

元素分析値 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{OBr}$ として

計算値: C, 51.79; H, 4.35.

実験値: C, 51.82; H, 4.44.

(2) 1,2-ビス(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール

1-(4-ブロモフェニル)-1,4-ペンタンジオン (2.55 g, 10.0 mmol)、4-ブromoアニリン (1.72 g, 10.0 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (144 mg, 0.755 mmol) のトルエン溶液 (50 ml) を 20 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製し、目的物を固体として得た。3.43 g (収率: 87.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12 (3H, s), 6.08 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.34 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1508, 1489, 1410, 1319, 1071, 1009, 833, 766, 733, 559.

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NBr}_2$ として

計算値: C, 52.21; H, 3.35; N, 3.58.

実験値: C, 52.20; H, 3.33; N, 3.53.

【0099】(3) (2E)-3-{4-[1-(4-[(1E)-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロベニル]フェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-2-プロパン酸 エチル 1,2-ビス(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール (2.00 g, 5.115 mmol)、アクリル酸エチル (1.39 ml, 12.8 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン (125 mg,

0.410 mmol), 酢酸パラジウム (23.0 mg, 0.102 mmol) とトリエチルアミン (1.78 ml, 12.8 mmol) の DMF 溶液 (4 ml) を窒素気流下 100 °C で 18 時間攪拌した。得られる混合液を、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 85 : 15) で精製し、目的物を固体として得た。2.00 g (収率 : 91.3%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.27–1.38 (6H, m), 2.16 (3H, s), 4.21–4.33 (4H, m), 6.12 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.28–6.48 (3H, m), 7.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.52–7.73 (4H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2980, 1713, 1636, 1603, 1514, 1310, 1267, 1204, 1179, 1040, 982, 839, 768, 731.

元素分析値 C₂₇H₂₇NO₄ 0.1 H₂O として

計算値 : C, 75.19; H, 6.36; N, 3.24.

実験値 : C, 74.99; H, 6.27; N, 3.19.

【0100】実施例4

(2E)-3-[4-(1-(4-((1E)-2-カルボキシエチル)フェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェニル]-2-プロペン酸

実施例3で得た (2E)-3-[4-(1-(4-((1E)-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)フェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェニル]-2-プロペン酸 エチル (429mg, 1.00 mmol) の THF (4 ml) – メタノール (2 ml) 混合溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.20 ml, 6 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌後、酢酸エチルで希釈した。1 N 塩酸で中和した後、有機層を分離した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し目的物を固体として得た。300mg (収率 : 80.4%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.16 (3H, s), 6.11 (1H, s), 6.27–6.48 (3H, m), 7.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53–7.72 (4H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2982, 1688, 1628, 1601, 1520, 1426, 1310, 1279, 1209, 1186, 990, 839, 738.

元素分析値 C₂₃H₁₉NO₄ 0.5 H₂O として

計算値 : C, 72.24; H, 5.27; N, 3.66.

実験値 : C, 72.48; H, 4.99; N, 3.25.

【0101】実施例5

(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (1) 1-(4-メトキシベンジル)-1,4-ペンタンジオン p-アニスアルデヒド (18.4 g, 135 mmol), トリエチルアミン (29.3 ml, 210 mmol), メチルビニルケトン (8.74 ml, 105 mmol), 3-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムブロミド (5.30 g, 21.0 mmol) のエタノール (50 ml) 溶液を 77 °C で 20 時間攪拌し、

溶媒を減圧留去した。残さに 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、目的物を油状物として得た。10.8 g (収率 : 49.8%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.26 (3H, s), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.24 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.88 (3H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.8 Hz). IR (KBr) cm⁻¹; 1717, 1676, 1599, 1508, 1250, 1173, 1030, 835.

(2) 1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-(4-メトキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン (3.00 g, 14.5 mmol), 4-ブロモアニリン (2.50 g, 14.5 mmol), p-トルエンスルホン酸一水和物 (208 mg, 1.09 mmol) のトルエン (100 ml) 溶液を 12 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、目的物を油状物として得た。3.21 g (収率 : 64.7%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.12 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.06 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.25 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.93–7.05 (4H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹; 1528, 1489, 1391, 1246, 1034, 766.

【0102】(3) 4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール (2.10 g, 6.14 mmol) の塩化メチレン溶液 (45 ml) に 0 °C で 三臭化ホウ素 (2.33 ml, 24.6 mmol) を加えた。0 °C で 15 分 室温で 0.5 時間攪拌した後、反応液を氷水に注いだ。有機層を分離した後、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、目的物を固体として得た。1.82 g (収率 : 90.0%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 2.12 (3H, s), 4.73 (1H, s), 6.06 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.24 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹; 3378, 1524, 1489, 1393, 1262, 1211, 1173, 833, 768, 737.

元素分析値 C₁₇H₁₄NOBr として

計算値 : C, 62.21; H, 4.30; N, 4.27.

実験値 : C, 62.05; H, 4.31; N, 4.19.

(4) (2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル 4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イ

ル]フェノール(1.00 g, 3.04 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (886 mg, 4.56 mmol), トリフェニルホスフィン (1.20 g, 4.56 mmol)のトルエン溶液 (50 ml)にジエチル アゾジカルボン酸 (40%, 1.99 g, 4.56 mmol)を加え、80 °C で 3.5 時間撹拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、目的物を固体として得た。440 mg (収率:28.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.11 (3H, s), 3.18–3.22 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.68–4.74 (1H, m), 6.04 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.63 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15–7.28 (5H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz). IR (KBr) cm^{-1} : 1753, 1736, 1524, 1489, 1238, 1184, 1071, 833, 739, 700.

$[\alpha]_D^{25} +13.6^\circ$ (c 0.770, クロロホルム)

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Br}$ として

計算値: C, 66.67; H, 5.20; N, 2.78.

実験値: C, 66.63; H, 5.23; N, 2.75.

【0103】実施例6

(2R)-2-(4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

実施例5で得た(2R)-2-(4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル (340 mg, 0.674 mmol)の THF (4 ml)–メタノール (2 ml) 混合溶液に5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.404 ml, 2.02 mmol)を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、1 N 塩酸で中和した後、有機層を分離し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、目的物を油状物として得た。282 mg (収率:87.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10 (3H, s), 3.23 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.76 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.63 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.27 (5H, bs), 7.45 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3063, 1730, 1522, 1489, 1236, 1181, 1071, 833, 735, 700.

$[\alpha]_D^{25} -1.97^\circ$ (c 1.70, クロロホルム)

【0104】実施例7

(2R)-2-(2,6-ジブロモ-4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (11.0 g, 90.0 mmol)、酢酸ナトリウム (22.9 g, 279 mmol)の酢酸溶液 (150 ml)に臭素 (30.2 g, 190 mmol)の酢酸溶液 (50 ml)を室温で滴下し、反応液を室温で 1 時間撹拌した後、

溶媒を減圧下留去した。残さにヘキサンを加え、結晶をろ取し、水で洗浄した後、風乾することにより目的物を結晶として得た。24.5 g (収率:97.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.42 (1H, bs), 8.00 (2H, s), 9.80 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3148, 1674, 1580, 1549, 1476, 1381, 1304, 1201, 1121, 874, 741, 658.

(2) 3,5-ジブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド

3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.00 g, 17.9 mmol)の DMF 溶液 (100 ml)に炭酸カリウム (3.22 g, 23.3 mmol)とヨードメタン (1.45 ml, 23.3 mmol)を加え、室温で10 時間撹拌した。得られる混合液を、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、目的物を固体として得た。5.10 g (収率:97.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.97 (3H, s), 8.03 (2H, s), 9.80 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 1707, 1694, 1547, 1470, 1368, 1264, 1190, 987, 747, 731.

元素分析値 $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2\text{Br}_2$ として

計算値: C, 32.69; H, 2.06.

実験値: C, 32.69; H, 2.02.

【0105】(3) 1-(3,5-ジブロモ-4-メトキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン

3,5-ジブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド (5.00 g, 17.0 mmol)、メチルビニルケトン (1.10 ml, 13.2 mmol)、トリエチルアミン (3.69 ml, 26.4 mmol)、3-エチル-5-(2-ヒドロキシアセチル)-4-メチルチアゾリウム ブロミド (667 mg, 2.64 mmol)の エタノール混合液 (20 ml)を77 °C で8 時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1)で精製し、目的物を固体として単離した。3.31 g (収率:68.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.18 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.94 (3H, s), 8.12 (2H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 1717, 1690, 1381, 1260, 1163, 995, 737.

(4) 1-(4-ブロモフェニル)-2-(3,5-ジブロモ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール

1-(3,5-ジブロモ-4-メトキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン (3.00 g, 8.24 mmol)、4-ブロモアニリン (1.42 g, 8.24 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (118 mg, 0.619 mmol)の トルエン溶液 (100 ml)を20 時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 30:1)で精製し、目的物を油状物として単離した。2.86 g (収率:69.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.0

7 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.32 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.14 (2H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1591, 1491, 1462, 1408, 1250, 1069, 1001, 835, 747, 733.

【0106】(5) 2,6-ジブロモ-4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール 1-(4-ブロモフェニル)-2-(3,5-ジブロモ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール (2.60 g, 5.20 mmol) の塩化メチレン溶液 (50 ml) に0 °C で三臭化ホウ素 (1.97 ml, 20.8 mmol) を加え、0 °C で1時間撹拌した。得られる混合液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、目的物を固体として単離した。2.40 g (収率 : 95.2 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (3H, s), 5.73 (1H, s), 6.06 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.27 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (2H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3490, 1508, 1491, 1458, 1412, 1318, 1159, 1069, 833, 747, 733.

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NOBr}_3$ として

計算値 : C, 42.01; H, 2.49; N, 2.88.

実験値 : C, 42.05; H, 2.54; N, 2.83.

(6) (2R)-2-(2,6-ジブロモ-4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

2,6-ジブロモ-4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール (500 mg, 1.03 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸エチル (300 mg, 1.55 mmol), トリフェニルホスフィン (405 mg, 1.55 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) にアゾジカルボン酸 ジイソプロピル (0.305 ml, 1.55 mmol) を室温で加えた。得られる混合液を、室温で1時間、80 °C で1時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製し、目的物を固体として単離した。670 mg (収率 : 98.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.11 (3H, s), 3.37-3.42 (2H, m), 3.98-4.09 (2H, m), 4.84-4.91 (1H, m), 6.07 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.33 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (2H, s), 7.23-7.29 (5H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), ..

IR (KBr) cm^{-1} : 1746, 1491, 1445, 1408, 1242, 1069, 1015, 835, 747, 731, 700.

$[\alpha]_D^{20}$ 28.8° (c 0.550, クロロホルム)

【0107】実施例8

(2R)-2-(2,6-ジブロモ-4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

実施例7で得た(2R)-2-(2,6-ジブロモ-4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル (400 mg, 0.604 mmol) の THF (4 ml) -メタノール (2 ml) 混合溶液に1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.21 ml, 1.21 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。得られる混合液を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、目的物を油状物として得た。269 mg (収率 : 70.4%) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (3H, s), 3.37 (2H, d, J = 7.0 Hz), 5.08 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.07 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.33 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (2H, s), 7.22-7.26 (5H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3065, 1725, 1493, 1445, 1410, 1240, 1069, 835, 733, 700.

$[\alpha]_D^{21}$ 17.9° (c 1.48, クロロホルム)

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Br}_3$ 0.5 H_2O として

計算値 : C, 48.55; H, 3.29; N, 2.18.

実験値 : C, 48.66; H, 3.51; N, 1.97.

【0108】実施例9

(2R)-2-(4'-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル][1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4-(4'-メトキシフェニル)安息香酸 メチル 4-(4'-ヒドロキシフェニル)安息香酸 (10.0 g, 4.67 mmol), ヨードメタン (19.9 g, 14.0 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (80 ml) の混合液を 60 °C で3時間撹拌した。得られる混合液に酢酸エチル (200 ml) と水 (150 ml) を加えて撹拌し、有機層を分離した。有機層を、5%硫酸水素カリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮すると、残留物から、目的物 (10.5g) が無色結晶として得られた。

融点 : 177-178 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8.4 Hz).

(2) 4-(4'-メトキシフェニル)ベンジルアルコール 4-(4'-メトキシフェニル)安息香酸 メチル (3.0 g, 12.3 mmol) を水素化リチウムアルミニウム (0.94 g, 25.0 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 懸濁液中に室温でかき混ぜながら少量づつ20分間で添加した。反応液を2時間加熱還流し、0 °C に冷却した。残さに、水 (1 ml) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物から目的物 (1.2g) が無色結晶として得られた。

融点: 163–164 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 3.86 (3H, s), 4.73 (2H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.37–7.58 (6H, m).

【0109】(3) 4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルバルデヒド

4-(4'-メトキシフェニル)ベンジルアルコール (1.20 g, 5.60 mmol), 二酸化マンガン (2.0 g) 及びテトラヒドロフラン (25 ml) の混合液を室温で 72 時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル: テトラヒドロフラン = 5: 1: 1) で精製すると目的物 (1.1 g) が無色結晶として得られた。

融点: 99–100 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 3.87 (3H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.2 Hz), 10.04 (1H, s).

(4) 1-(4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,4-ペンタンジオン

4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルバルデヒド (1.08 g, 5.09 mmol)、メチルビニルケトン (277 mg, 3.96 mmol)、トリエチルアミン (1.10 ml, 7.91 mmol) と 3-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウム ブロミド (200 mg, 0.791 mmol) の エタノール混合液 (6 ml) を 77 °C で 4 日間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5: 1) で精製し、目的物を固体として単離した。510 mg (収率: 45.9 %)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.27 (3H, s), 2.91 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.30 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.86 (3H, s), 7.00 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.56–7.67 (4H, m), 8.02 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 1709, 1674, 1601, 1260, 818, 743.

【0110】(5) 1-(4-ブロモフェニル)-2-(4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-5-メチル-1H-ピロール

1-(4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,4-ペンタンジオン (500 mg, 1.77 mmol), 4-ブロモアニリン (306 mg, 1.77 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (25.3 mg, 0.133 mmol) の トルエン溶液 (30 ml) を 12 時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30: 1) で精製し、目的物を固体として単離した。430 mg (収率: 58.1%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.14 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.10 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.37 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.04–7.10 (4H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46–7.53 (4H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 1609, 1507, 1489, 1248, 1040, 822, 766, 733.

(6) 4'-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロ

ール-2-イル][1,1'-ビフェニル]-4-オール

1-(4-ブロモフェニル)-2-(4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-5-メチル-1H-ピロール (418 mg, 1.00 mmol) の 塩化メチレン溶液 (30 ml) に 0 °C で三臭化ホウ素 (0.378 ml, 4.00 mmol) を加え、0 °C で 1 時間撹拌した。得られる混合液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さにヘキサンを加え、目的物を固体としてろ取した。400 mg (収率: 99.0 %)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.14 (3H, s), 4.92 (1H, bs), 6.11 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.38 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.04–7.53 (10H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 3406, 1508, 1489, 1258, 1175, 908, 824, 768, 733.

【0111】(7) (2R)-2-([4'-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル][1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル 4'-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル][1,1'-ビフェニル]-4-オール (380 mg, 0.941 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸エチル (274 mg, 1.41 mmol), トリフェニルホスフィン (370 mg, 1.41 mmol) の トルエン溶液 (7 ml) に 1,1'-[アゾジカルボニル]ジビペリジン (356 mg, 1.41 mmol) を室温で加えた。得られる混合液を、室温で 30 分間、80 °C で 2 時間撹拌した後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30: 1) で精製し、目的物を油状物として単離した。184 mg (収率: 33.7%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.19 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.14 (3H, s), 3.24–3.28 (2H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.78–4.84 (1H, m), 6.10 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.37 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03–7.52 (15H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 1752, 1732, 1609, 1507, 1489, 1238, 1181, 822, 733.

[α]_D²⁵ 11.0° (c 0.600, クロロホルム)

【0112】実施例 10

(2R)-2-([4'-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル][1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸

実施例 9 で得た (2R)-2-([4'-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル][1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル (184 mg, 0.317 mmol) の THF (2 ml)、メタノール (1 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (0.951 ml, 0.951 mmol) を加え、室温で 3 時間撹拌した。得られる混合液を 1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合

わせて、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さにヘキサンを加え、目的物を固体としてろ取した。150 mg (収率: 85.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14 (3H, s), 3.30 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.89 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.10 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.37 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03–7.52 (15H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 1728, 1607, 1505, 1487, 1240, 1179, 1071, 824, 735.

$[\alpha]_D^{21}$ -4.12° (c 1.06, クロロホルム)

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Br}$ H_2O として

計算値: C, 67.37; H, 4.95; N, 2.46.

実験値: C, 67.56; H, 5.02; N, 2.42.

【0113】実施例11

(E)-3-[4-(1-(4-[(E)-3-(tert-ブトキシ)-3-オキソ-1-プロペニル]フェニル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル]-2-プロペン酸 tert-ブチル

(1) 1-(4-ブromoフェニル)-3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-1-プロパノン

マグネシウム(4.10 g, 165 mmol)のTHF懸濁液(100 ml)に2-(2-ブromoエチル)-1,3-ジオキサラン(27.2 g, 150 mmol)のTHF溶液(100 ml)を室温で15分かけて滴下した。得られる混合液を室温で30分間攪拌した後、 -70°C で4-ブromoベンズアルデヒド(18.5 g, 100 mmol)のTHF溶液(100 ml)を滴下した。得られる混合液を -70°C ～ -20°C で1.5時間攪拌した後、10%塩化アンモニウム溶液(300 ml)を加え、室温まで昇温させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、目的物を結晶として得た。2.46 g (収率: 8.6%)

融点: $71-72^\circ\text{C}$ (ヘキサン - 酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10–2.17 (2H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.84–4.01 (4H, m), 5.00 (1H, t, J = 4.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2877, 1684, 1585, 1396, 1138, 1070, 1032, 812, 799.

元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Br}$ として

計算値: C, 50.55; H, 4.60.

実験値: C, 50.57; H, 4.52.

(2) 1,2-ビス(4-ブromoフェニル)-1H-ピロール
1-(4-ブromoフェニル)-3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-1-プロパノン(500 mg, 1.75 mmol), 4-ブromoアニリン(332 mg, 1.93 mmol)とp-トルエンスルホン酸一水和物(25.0 mg, 0.132 mmol)のトルエン溶液(50 ml)を20時間加熱環流した後、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物を固体として得た。450 mg (収

率: 68.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.34–6.44 (2H, m), 6.90–7.05 (5H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1489, 1071, 1009, 829, 725, 714.

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NBr}$ として

計算値: C, 50.96; H, 2.94; N, 3.71.

実験値: C, 50.73; H, 2.75; N, 3.52.

【0114】(3) (E)-3-[4-(1-(4-[(E)-3-(tert-ブトキシ)-3-オキソ-1-プロペニル]フェニル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル]-2-プロペン酸 tert-ブチル

1,2-ビス(4-ブromoフェニル)-1H-ピロール(1.82 g, 4.83 mmol), アクリル酸t-ブチルエステル(1.77 ml, 12.1 mmol), トリス(2-メトキシフェニル)ホスフィン(118 mg, 0.387 mmol), 酢酸パラジウム(21.7 mg, 0.0967 mmol)とトリエチルアミン(1.69 ml, 12.1 mmol)のDMF(4 ml)溶液を窒素雰囲気下、 100°C で21時間攪拌した。得られる混合液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、目的物を固体として得た。1.76 g (収率: 7.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (9H, s), 1.53 (9H, s), 6.30 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.34 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.37–6.40 (1H, m), 6.49–6.52 (1H, m), 6.96–6.98 (1H, m), 7.10–7.61 (10H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2978, 1705, 1634, 1605, 1516, 1456, 1368, 1325, 1209, 1154, 982, 835, 731, 720.

【0115】実施例12

(E)-3-[4-(1-(4-[(E)-3-ヒドロキシ-3-オキソ-1-プロペニル]フェニル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル]-2-プロペン酸

実施例11で得た(E)-3-[4-(1-(4-[(E)-3-(tert-ブトキシ)-3-オキソ-1-プロペニル]フェニル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル]-2-プロペン酸 tert-ブチル(800 mg, 1.70 mmol)のジクロロメタン溶液(10 ml)にトリフルオロ酢酸(10 ml)を加え、室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残さに水を加え、1N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、粗結晶をろ取した。THFと酢酸エチルから再結晶した。193 mg (収率: 31.6%)

融点: $>300^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 6.35–6.59 (4H, m), 7.12–7.25 (5H, m), 7.50–7.76 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2976, 1682, 1630, 1603, 1514, 1427, 1318, 1282, 1221, 1186, 992, 945, 839, 723.

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ $0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 71.73; H, 4.93; N, 3.80.

実験値: C, 71.95; H, 4.88; N, 3.55.

【0116】実施例13

3-(4-{1-[4-(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)フェニル]-1H-ピロール-2-イル}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル

実施例 11 で得た (E)-3-[4-(1-[4-((E)-3-(tert-ブトキシ)-3-オキソ-1-プロペニル)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェニル]-2-プロパン酸 tert-ブチル (471 mg, 1.00 mmol) のメタノール溶液 (40 ml) に 10% パラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 12 時間撹拌した。得られる混合液を、ろ過した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し、目的物を油状物として得た。249 mg (収率: 52.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (9H, s), 1.41 (9H, s), 2.43-2.58 (4H, m), 2.72-2.94 (4H, m), 6.31-6.42 (2H, m), 6.87-7.16 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2976, 1732, 1520, 1368, 1148, 847, 716.

【0117】実施例 14

3-(4-{1-[4-(2-カルボキシエチル)フェニル]-1H-ピロール-2-イル}フェニル)プロパン酸

実施例 13 で得た 3-(4-{1-[4-(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)フェニル]-1H-ピロール-2-イル}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル (249 mg, 0.524 mmol) の塩化メチレン溶液 (4 ml) に 0 °C でトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で 1 時間撹拌し、溶媒を減圧留去した。残さに水を加え、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的物を油状物として得た。170 mg (収率: 98.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.57-2.69 (4H, m), 2.80-2.96 (4H, m), 6.34-6.41 (2H, m), 6.92-7.11 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3031, 1709, 1518, 1418, 1287, 1209, 1184, 910, 839, 731.

【0118】実施例 15

(2R)-2-{4-[1-[4-((1R)-1-ベンジル-2-エトキシ-2-オキソエチル)オキシ]フェニル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 3-(1,3-ジオキサン-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノン

マグネシウム (4.10 g, 165 mmol) の THF 懸濁液 (100 ml) に 2-(2-プロモエチル)-1,3-ジオキサン (27.2 g, 150 mmol) の THF 溶液 (100 ml) を室温で 15 分かけて滴下した。得られる混合液を室温で 30 分間撹拌した後、-70 °C で 4-アニスアルデヒド (13.6 g, 100 mmol) の THF 溶液 (100 ml) を滴下した。得られる混合液を -70 ~ -20 °C で 4 時間、室温で 1 時間撹拌した後、10% 塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、目的物を油状物として得た。2.86 g (収率: 12.1%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08-2.18 (2H, m), 3.07 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.83-4.00 (7H, m), 5.00 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2944, 2880, 1682, 1601, 1510, 1260, 1510, 1260, 1171, 1030, 835.

(2) 1,2-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール 3-(1,3-ジオキサン-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノン (700 mg, 3.26 mmol), 4-アニシジン (402 mg, 3.26 mmol), p-トルエンスルホン酸 一水和物 (42.5 mg, 0.223 mmol) のトルエン溶液 (70 ml) を 20 時間加熱環流した後、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) で精製し、目的物を固体として得た。481 mg (収率: 58.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.32-6.34 (2H, m), 6.73-6.86 (5H, m), 7.04-7.11 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2930, 1514, 1464, 1248, 1177, 1036, 833, 714.

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ として

計算値: C, 77.40; H, 6.13; N, 5.01.

実験値: C, 77.21; H, 6.05; N, 4.92.

【0119】(3) 4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピロール-1-イル]フェノール

1,2-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール (1.40 g, 5.02 mmol) の塩化メチレン溶液 (40 ml) に 0 °C で三臭化ホウ素 (3.80 ml, 40.2 mmol) を加えた。得られる混合液を 0 °C で 30 分間撹拌した後、氷水に注いだ。有機層を分離し、飽和重層水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、目的物を固体として得た。1.20 g (収率: 95.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 6.18-6.19 (2H, m), 6.61 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.72 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.85-6.96 (5H, m), 9.35 (1H, s), 9.57 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3274, 1516, 1254, 1227, 1196, 835, 820, 718, 557.

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 74.35; H, 5.38; N, 5.42.

実験値: C, 74.66; H, 5.32; N, 5.19.

(4) (2R)-2-{4-[1-[4-((1R)-1-ベンジル-2-エトキシ-2-オキソエチル)オキシ]フェニル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル 4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピロール-1-イル]フェノール (1.00 g, 3.98 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸エチルエステル (2.32 g, 11.9 mmol)

1)、トリフェニルホスフィン (3.12 g, 11.9 mol) のトルエン溶液 (10 ml) にアゾジカルボン酸ジエチル (40%, 5.18 g, 11.9 mmol) を室温で滴下した。反応液を室温で10 分間、80 °C で5 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1) で精製し、目的物を油状物として得た。233 mg (収率：9.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10–1.22 (6H, m), 3.20–3.25 (4H, m), 4.09–4.21 (4H, m), 4.69–4.79 (2H, m), 6.28 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.65 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.80 (1H, t, $J = 2.6$ Hz), 6.94–7.02 (4H, m), 7.26–7.30 (10H, m).
IR (KBr) cm^{-1} : 1751, 1726, 1512, 1240, 1184, 1084, 1032, 835, 735, 700.

【0120】実施例16

(2R)-2-[4-{1-(4-[(1R)-1-カルボキシ-2-フェニルエチル]オキシ)フェニル}-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ-3-フェニルプロパン酸

実施例15で得た(2R)-2-[4-{1-(4-[(1R)-1-ベンジル-2-エトキシ-2-オキソエチル]オキシ)フェニル}-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル(233 mg, 0.386 mmol) の THF (2 ml) –メタノール混合溶液 (1 ml) に5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.463 ml, 2.32 mmol) を加えた。得られる混合液を室温で12 時間攪拌した後、1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的物を油状物として得た。187 mg (収率：88.6%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.24–3.28 (4H, m), 4.73–4.82 (2H, m), 6.30 (2H, s), 6.66 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.83–6.94 (5H, m), 7.24–7.30 (10H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3063, 1730, 1508, 1238, 1181, 1084, 910, 835, 733, 700.

$[\alpha]_D^{25}$ 26.0° (c 0.625, クロロホルム)

元素分析値 $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ 1.5 H_2O として

計算値：C, 71.07; H, 5.61; N, 2.44.

実験値：C, 71.02; H, 5.89; N, 2.24.

【0121】実施例17

(2R)-2-[4-{2-(4-ブromoフェニル)-1H-ピロール-1-イル]フェノキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ブromoフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール

1-(4-ブromoフェニル)-3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1-プロパノン (500 mg, 1.75 mol), 4-アニシジン (238 mg, 1.93 mmol)、p-トルエンスルホン酸 一水和物 (25.0 mg, 0.132 mmol) のトルエン溶液 (50 ml) を20 時間加熱環流した後、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20：1) で精製し、目的物を固体として得た。412 mg (収率：7

1.8%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 6.31–6.43 (2H, m), 6.83–6.89 (3H, m), 6.98 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1514, 1250, 833, 729.

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NBrO}$ として

計算値：C, 62.21; H, 4.30; N, 4.27.

実験値：C, 62.10; H, 4.28; N, 4.26.

(2) 4-[2-(4-ブromoフェニル)-1H-ピロール-1-イル]フェノール

2-(4-ブromoフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール (3.00 g, 9.14 mmol) の塩化メチレン溶液 (100 ml) に0 °C で三臭化ホウ素 (3.46 ml, 36.6 mmol) を加え、0 °C で10分間、室温で0.5 時間攪拌した。得られる混合液を、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製し、目的物を固体として単離した。2.80 g (収率：97.6%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.89 (1H, bs), 6.31–6.43 (2H, m), 6.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.87–7.07 (5H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3191, 1514, 1487, 1458, 1236, 837, 826, 729.

【0122】(3) (2R)-2-[4-{2-(4-ブromoフェニル)-1H-ピロール-1-イル]フェノキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[2-(4-ブromoフェニル)-1H-ピロール-1-イル]フェノール (2.10 g, 6.68 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.56 g, 8.02 mmol), トリフェニルホスフィン (2.10 g, 8.02 mmol) のトルエン溶液 (10 ml) にジエチル アゾジカルボン酸 (40%, 3.79 g, 8.02 mmol) を加え、80 °C で4 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20：1) で精製し、目的物を固体として得た。1.10 g (収率：33.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.25 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.78 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.30–6.41 (2H, m), 6.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.84–6.86 (1H, m), 6.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26–7.32 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1512, 1487, 1240, 1190, 1074, 831, 721, 700.

$[\alpha]_D^{24}$ +18.5° (c 0.425, クロロホルム)

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Br}$ として

計算値：C, 66.13; H, 4.93; N, 2.86.

実験値：C, 66.20; H, 5.06; N, 2.72.

【0123】実施例18

(2R)-2-[4-[2-(4-ブロモフェニル)-1H-ピロール-1-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

実施例17で得た(2R)-2-[4-[2-(4-ブロモフェニル)-1H-ピロール-1-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

エチル(200 mg, 0.408 mmol)のTHF(2 ml)-メタノール(1 ml)混合溶液に1 N 水酸化カリウム水溶液(0.245 ml, 1.22 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸で中和した後、有機層を分離した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的物を油状物として得た。178 mg (収率: 94.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.28-3.31 (2H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 6.29-6.42 (2H, m), 6.79 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.84-6.86 (1H, m), 6.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26-7.32 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3032, 1730, 1510, 1238, 1073, 831, 731.

$[\alpha]_D^{27} +8.76^\circ$ (c 0.515, クロロホルム)

【0124】実施例19

(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-エチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-(4-メトキシフェニル)-1,4-ヘキサジエン p-アニスアルデヒド(10.0 g, 73.4 mmol), エチルビニルケトン(5.68 ml, 57.0 mmol), 3-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウム ブロミド(2.88 g, 11.4 mmol), トリエチルアミン(15.9 ml, 114 mmol)のエタノール混合液(100 ml)を77 °Cで20時間撹拌し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1)で精製し、目的物を固体として、単離した。4.40 g (収率: 35.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.56 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.25 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.87 (3H, s), 6.93 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 9.2$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1715, 1676, 1601, 1510, 1262, 1240, 1171, 1115, 1026, 839.

元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ として

計算値: C, 70.89; H, 7.32.

実験値: C, 70.96; H, 7.21.

(2) 1-(4-ブロモフェニル)-2-エチル-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール

1-(4-メトキシフェニル)-1,4-ヘキサジエン(4.00 g, 18.2 mmol), 4-ブロモアニリン(3.12 g, 18.2 mmol), p-トルエンスルホン酸一水和物(260 mg, 1.37 mmol)のトルエン溶液(150 ml)を20時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 30:1)で精製し、目的物を固体として単離した。6.25 g (収

率: 96.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.44 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 3.75 (3H, s), 6.09 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.71 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1524, 1489, 1248, 1034, 833.

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NOBr}$ として

計算値: C, 64.06; H, 5.09; N, 3.93.

実験値: C, 64.11; H, 5.16; N, 3.94.

【0125】(3) 4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-エチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-ブロモフェニル)-2-エチル-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール(5.50 g, 15.4 mmol)の塩化メチレン溶液(200 ml)に0 °Cで三臭化ホウ素(5.84 ml, 61.8 mmol)を加えた。得られる混合液を、0 °Cで1時間撹拌した後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1)で精製し、目的物を油状物として単離した。5.01 g (収率: 94.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.44 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 5.03 (1H, s), 6.09 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.27 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.63 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2969, 1526, 1489, 1223, 831.

(4) (2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-エチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-エチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール(738 mg, 2.16 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸エチル(628 mg, 3.24 mmol), トリフェニルホスフィン(850 mg, 3.24 mmol)のトルエン溶液(8 ml)に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(817 mg, 3.24 mmol)を室温で加えた。得られる混合液を、室温で1時間、80 °Cで2時間撹拌した後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 30:1)で精製し、目的物を油状物として単離した。535 mg (収率: 47.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09-1.18 (6H, m), 2.42 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.18-3.22 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.71 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.62 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22-7.30 (5H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1753, 1736, 1520, 1489, 1240, 1182, 1069, 835.

$[\alpha]_D^{25}$ 14.4° (c 1.06, クロロホルム)

【0126】実施例20

(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-エチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

実施例19で得た(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-エチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル (425 mg, 0.820 mmol) の THF (6 ml) - メタノール (3 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (2.46 ml, 2.46 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。得られる混合液を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的物を油状物として得た。360 mg (収率: 89.6%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.42 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.24 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.78 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.08 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.27 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.64 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25-7.28 (5H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3031, 1725, 1518, 1489, 1238, 1069, 835.

【0127】実施例21

(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-フェニル-2-プロペン-1-オール
ベンズアルデヒド (9.15 ml, 90.0 mmol) を0 °Cで1N ビニルマグネシウムブロミド THF 溶液 (100 ml) に滴下した。得られる混合液を0 °Cで2時間撹拌した後、1N 塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) を加えた。反応液を室温で1時間撹拌し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、目的物を油状物として得た。11.8g (収率: 97.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.97 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.17-5.23 (2H, m), 5.36 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 5.98-6.14 (1H, m), 7.24-7.41 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3291, 1493, 1454, 1024, 990, 928, 762, 700.

(2) 1-フェニル-2-プロペン-1-オン

ジメチルスルホキシド (15.0 ml, 211 mmol) を-60 °Cでオキザリルクロリド (9.11 ml, 104 mmol) の塩化メチレン溶液 (114 ml) に加えた後、1-フェニル-2-プロペン-1-オール (11.8 g, 87.9 mmol) を加えた。得られる混合液を-60 °Cで30分間撹拌した後、-60 °Cでトリエチルアミン (47.8 ml, 343 mmol) を滴下した。反応液を室温に昇温させ、水に注いだ。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残

さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製し、目的物を油状物として単離した。2.10 g (収率: 18.1%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.94 (1H, dd, $J = 1.8, 8.6$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J = 1.8, 17.2$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 8.6, 17.2$ Hz), 7.39-7.52 (3H, m), 7.91-7.98 (2H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1672, 1597, 1449, 1404, 1233, 968, 910, 745, 729, 698.

【0128】(3) 1-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1,4-ブタンジオン

1-フェニル-2-プロペン-1-オンから、実施例19の(1)と同様にして、1-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1,4-ブタンジオンを固体として合成した。収率: 16.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.43-3.45 (4H, m), 3.88 (3H, s), 6.96 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.44-7.59 (3H, m), 8.01-8.07 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1678, 1601, 1510, 1262, 1231, 1171, 1030, 993, 835, 766, 691.

(4) 1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール

1-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1,4-ブタンジオンから、実施例19の(2)と同様にして、1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-フェニル-1H-ピロールを固体として単離した。収率: 63.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.78 (3H, s), 6.39 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.94-7.26 (7H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1491, 1248, 831, 756.

【0129】(5) 4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-フェニル-1H-ピロールから、実施例19の(3)と同様にして、4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノールを固体として合成した。収率: 18.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.71 (1H, s), 6.38 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.68 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.84-7.26 (9H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3395, 1599, 1491, 1262, 1173, 831, 758.

(6) (2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例19の(4)と同様にして、(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-フェニル-1H-

ピロール-2-イル]フェノキシ-3-フェニルプロパン酸エチルを固体として合成した。収率：62.7%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.16 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.20–3.26 (2H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.71–4.78 (1H, m), 6.36 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.43 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.72–7.35 (16H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1732, 1491, 1236, 833, 758, 698.

【0130】実施例22

(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

実施例21で得た(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸エチルから、実施例20と同様にして、(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸を固体として合成した。収率：72.5%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 3.25–3.28 (2H, m), 4.80–4.86 (1H, m), 6.37 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.43 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.69 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.82–7.36 (16H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3393, 1725, 1491, 1238, 1225, 833, 756, 698.

[α]_D²³ -1.86° (c 1.06, クロロホルム)

元素分析値 C₃₁H₂₄NBrO₃・0.7H₂Oとして

計算値：C, 67.40; H, 4.75; N, 2.27.

実験値：C, 67.57; H, 4.658; N, 2.54.

【0131】実施例23

(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-4,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸エチル

(1) 1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-1,4-ペンタンジオン

p-アニスアルデヒド (10.0 g, 73.4 mmol), 3-メチル-3-ブテン-2-オン (4.79 g, 57.0 mmol), 3-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウム プロミド (2.88 g, 11.4 mmol), トリエチルアミン (15.9 ml, 114 mmol) のエタノール混合液 (8 m) を77 °C で12時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 1) で精製し、目的物を油状物として単離した。1.61 g (収率：12.9%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.19 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.30 (3H, s), 2.90 (2H, dd, J = 17.6, 4.4 Hz), 3.15–3.34 (1H, m), 3.48 (1H, dd, J = 17.6, 8.8 Hz), 3.86 (3H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹; 1713, 1674, 1601, 1510, 1262, 1169, 1030, 835.

(2) 1-(4-ブロモフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-2,3-ジメチル-1H-ピロール

1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-1,4-ペンタンジオン

(1.60 g, 7.26 mmol), 4-ブロモアニリン (1.25 g, 7.26 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (104 mg, 0.545 mmol) のトルエン溶液 (50 ml) を48時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1) で精製し、目的物を油状物として単離した。630 mg (収率：24.3%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.04 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.15 (1H, s), 6.70 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.93–7.01 (4H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.8 Hz). IR (KBr) cm⁻¹; 1528, 1489, 1246, 1034, 833, 804.

【0132】(3) 4-[1-(4-ブロモフェニル)-4,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-ブロモフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-2,3-ジメチル-1H-ピロール (610 mg, 1.71 mmol) の塩化メチレン溶液 (30 ml) に0 °C で三臭化ホウ素 (0.647 ml, 6.84 mmol) を加えた。得られる混合液を0 °C で1時間攪拌した後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、目的物を油状物として単離した。358 mg (収率：61.2%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 4.94 (1H, bs), 6.15 (1H, s), 6.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹; 3338, 1530, 1489, 1262, 1171, 835.

(4) (2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-4,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸エチル

4-[1-(4-ブロモフェニル)-4,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール (342 mg, 1.00 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸エチル (291 mg, 1.50 mmol), トリフェニルホスフィン (393 mg, 1.50 mmol) のトルエン溶液 (5ml) に1,1'-(アゾジカルボニル)ジベリジン (378 mg, 1.50 mmol) を室温で加えた。得られる混合液を室温で1時間、80 °C で4時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1) で精製し、目的物を油状物として単離した。299 mg (収率：57.7%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.18–3.22 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.67–4.74 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.62 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26–7.29 (5H,

m), 7.44 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1732, 1526, 1489, 1238, 1182, 1069, 835.

$[\alpha]_D^{24}$ 9.9553° (c 0.510, クロロホルム)

【0133】実施例24

(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-4,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

実施例23で得た(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-4,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル (280 mg, 0.540 mmol)の THF (6 ml)-メタノール (3 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液(1.62ml, 1.62 mmol)を加えた。得られる混合液を、室温で1時間攪拌後、1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的物を油状物として得た。237 mg(収率: 89.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.24 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.77 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.14 (1H, s), 6.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26-7.29 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 1728, 1526, 1489, 1236, 1068, 835, 735, 700.

$[\alpha]_D^{24}$ -4.93° (c 1.06, クロロホルム)

【0134】実施例25

(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸エチル

(1) 1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1,4-ペンタンジオン

3-ペンテン-2-オンから、実施例23の(1)と同様にして、1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1,4-ペンタンジオンを油状物として合成した。収率: 16.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.17 (3H, s), 2.49-2.71 (2H, m), 3.09-3.22 (1H, m), 3.87 (3H, s), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1715, 1672, 1599, 1512, 1252, 1175, 1032, 837.

(2) 1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピロール

1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1,4-ペンタンジオンから、実施例23の(2)と同様にして、1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピロールを油状物として合成した。収率: 13.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (6H, s), 3.76 (3H, s), 5.97 (3H, s), 6.74 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.90-6.96 (4H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1528, 1491, 1246, 1177, 833, 810.

【0135】(3) 4-[1-(4-ブロモフェニル)-3,5-ジ

メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1,4-ペンタンジオンから、実施例23の(3)と同様にして、4-[1-(4-ブロモフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールを油状物として合成した。収率: 66.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10 (6H, s), 4.83 (1H, bs), 5.96 (1H, s), 6.66 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.85-6.94 (4H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3389, 1530, 1491, 1387, 1262, 1171, 835, 819, 800, 733.

(4) (2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸エチル

4-[1-(4-ブロモフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例23の(4)と同様にして、(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸エチルを油状物として合成した。収率: 74.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.08 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.19-3.23 (2H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.70-4.76 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.66 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.83-7.30 (9H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1753, 1734, 1526, 1493, 1236, 1182, 1071, 737, 700.

$[\alpha]_D^{25}$ 10.3° (c 0.640, クロロホルム)

【0136】実施例26

(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

実施例25で得た(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸エチルから、実施例24と同様にして、(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸を油状物として合成した。収率: 84.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.25 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.08 (1H, t, J = 6.6 Hz), 5.96 (1H, s), 6.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.26-7.28 (5H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3061, 1728, 1526, 1493, 1238, 1071, 909, 833, 731, 700.

$[\alpha]_D^{26}$ -8.50° (c 1.01, クロロホルム)

【0137】実施例27

(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-(4-メトキシフェニル)-2-プロピル-1,4-ペンタンジオン

3-ヘプテン-2-オンから実施例23の(1)と同様にし

て、1-(4-メトキシフェニル)-2-プロピル-1,4-ペンタンジオンを油状物として合成した。収率：12.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.22–1.49 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.54–2.72 (2H, m), 3.07–3.21 (1H, m), 3.87 (3H, s), 6.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1713, 1669, 1601, 1510, 1254, 1169, 1032, 835.

(2) 1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-3-プロピル-1H-ピロール

1-(4-メトキシフェニル)-2-プロピル-1,4-ペンタンジオンから、実施例23の(2)と同様にして、1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-3-プロピル-1H-ピロールを油状物として合成した。収率：12.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.53–1.64 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.41 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.76 (3H, s), 6.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.90–6.96 (4H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1528, 1491, 1246, 1177, 1071, 1036, 1007, 833, 814.

【0138】(3) 4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-3-プロピル-1H-ピロールから、実施例23の(3)と同様にして、4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノールを油状物として合成した。収率：71.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.52–1.64 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.40 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.79 (1H, s), 6.00 (1H, s), 6.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.87–6.94 (4H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 1530, 1491, 1262, 835, 822.

(4) (2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例23の(4)と同様にして、(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルを油状物として合成した。収率：64.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.12 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.47–1.62 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.38 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.19–3.23 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.70–4.77 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.66 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.85–6.91 (4H, m), 7.26–7.31 (5H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1732, 1526, 1493, 1236, 1181, 1071, 833, 700.

$[\alpha]_D^{24}$ 7.64° (c 0.845, クロロホルム)

【0139】実施例28

(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

実施例27で得た(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例24と同様にして、(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸を油状物として合成した。収率：93.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.51–1.63 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.38 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.25 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.98 (1H, s), 6.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.88 (4H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26–7.28 (5H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3065, 1728, 1526, 1491, 1236, 1179, 1071, 833, 735, 700. $[\alpha]_D^{21}$ –8.44° (c 1.25, クロロホルム)

【0140】実施例29

(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-(4-メトキシフェニル)-2-フェニル-1,4-ペンタンジオン

ベンザールアセトンから、実施例23の(1)と同様にして、1-(4-メトキシフェニル)-2-フェニル-1,4-ペンタンジオンを油状物として合成した。収率：16.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.73 (1H, dd, $J = 4.4, 17.4$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 17.4$ Hz), 3.81 (3H, s), 5.07 (1H, dd, $J = 4.4, 10.2$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.16–7.28 (5H, m), 7.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1715, 1672, 1601, 1574, 1510, 1248, 1169, 1028, 842, 702.

(2) 1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-3-フェニル-1H-ピロール

1-(4-メトキシフェニル)-2-フェニル-1,4-ペンタンジオンから、実施例23の(2)と同様にして、1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-3-フェニル-1H-ピロールを固体として合成した。収率：56.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.29 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.89–6.99 (4H, m), 7.08–7.26 (5H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1508, 1491, 1298, 1177, 1034, 833, 762.

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NOBr}$ として

計算値: C, 82.91; H, 4.82; N, 3.35.

実験値: C, 69.15; H, 4.97; N, 3.20.

【0141】(3) 4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノール
1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-3-フェニル-1H-ピロールから、実施例23の(3)と同様にして、4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノールを固体として合成した。収率: 83.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 4.76 (1H, bs), 6.28 (1H, s), 6.60 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.10–7.26 (5H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3281, 1534, 1508, 1491, 1370, 1260, 1171, 1005, 835, 762, 698.

元素分析値 $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NOBr} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 66.55; H, 4.66; N, 3.37.

実験値: C, 66.43; H, 4.37; N, 3.17.

(4) (2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例23の(4)と同様にして、(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルを油状物として合成した。収率: 37.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.13 (3H, s), 3.18–3.22 (2H, m), 4.13 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.69–4.75 (1H, m), 6.26 (1H, s), 6.60 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.09–7.30 (10H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1732, 1532, 1508, 1491, 1281, 1236, 1181, 1071, 1030, 1007, 843, 762, 700.

$[\alpha]_D^{25}$ 8.30° (c 0.615, クロロホルム)

【0142】実施例30

(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

実施例29で得た(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例24と同様にして、(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸を油状物として合成した。収率: 88.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13 (3H, s), 3.25 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.79 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.26 (1H, s), 6.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.06–7.27 (10H, m), 7.40

(2H, d, $J = 8.4$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3063, 1728, 1508, 1491, 1236, 909, 841, 762, 733, 698.

$[\alpha]_D^{25}$ -17.2° (c 1.08, クロロホルム)

【0143】実施例31

(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン酸 エチル

(1) 2-ヒドロキシ-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン酸 エチル

2-ヒドロキシ-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン酸 (1.00 g, 4.87 mmol) と p-トルエンスルホン酸 一水和物 (180 mg, 0.944 mmol) の エタノール溶液 (50 ml) を12 時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1) で精製し、目的物を固体として単離した。1.00 g (収率: 87.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.80 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.13–3.35 (2H, m), 4.07–4.24 (2H, m), 4.46–4.55 (1H, m), 7.07–7.26 (4H, m), 7.34 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.08 (1H, bs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3341, 1726, 1281, 1215, 1096, 1026, 741.

(2) (2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン酸 エチル

4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール (400 mg, 1.22 mmol), 2-ヒドロキシ-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン酸エチル (424 mg, 1.82 mmol), トリフェニルホスフィン (477 mg, 1.82 mmol) の トルエン溶液 (4 ml) に 1,1'- (アゾジカルボニル)ジビペリジン (459 mg, 1.82 mmol) を室温で加えた。得られる混合液を、室温で1 時間、80 °C で4時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 30: 1) で精製し、目的物を油状物として単離した。124 mg (収率: 18.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.10 (3H, s), 3.38 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.79 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.65 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10–7.42 (4H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 8.03 (1H, bs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3411, 1738, 1524, 1489, 1233, 1184, 1071, 835, 743.

【0144】実施例32

(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン酸

実施例31で得た(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン酸 エチル (124 mg, 0.228 mmol) の THF (2 ml)-メタノール (1 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液(0.685 ml, 0.685 mmol)を加えた。得られる混合液を、室温で1時間攪拌した後、1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的物を固体として得た。80.6 mg (68.6%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10 (3H, s), 3.41 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.90-7.35 (8H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.97 (1H, bs). IR (KBr) cm^{-1} : 3416, 3056, 1725, 1522, 1489, 1231, 1071, 909, 833, 737.

【0145】実施例33

(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-(4-メトキシフェニル)-1,4-ヘプタンジオン 1-ヘキセン-3-オンから、実施例19の(1)と同様にして、1-(4-メトキシフェニル)-1,4-ヘプタンジオンを油状物として合成した。収率: 20.2% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.59-1.71 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.24 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.87 (3H, s), 6.93 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 8.8$ Hz). IR (KBr) cm^{-1} : 1713, 1678, 1601, 1510, 1260, 1171, 1026, 833.

(2) 1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-プロピル-1H-ピロール 1-(4-メトキシフェニル)-1,4-ヘプタンジオンから、実施例19の(2)と同様にして、1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-プロピル-1H-ピロールを固体として合成した。収率: 74.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.46-1.58 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.75 (3H, s), 6.08 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.27 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.71 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92-7.06 (4H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1522, 1489, 1248, 1034, 833, 766.

【0146】(3) 4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-プロピル-1H-ピロールから、実施例19の(3)と同様にし

て、4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノールを固体として合成した。収率: 88.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.43-1.59 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.60 (1H, s), 6.08 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.26 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.63 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3376, 1522, 1489, 1260, 1173, 833, 770, 733.

(4) (2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例19の(4)と同様にして、(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルを固体として合成した。収率: 23.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.45-1.55 (2H, m), 2.38 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.18-3.22 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.68-4.74 (1H, m), 6.06 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.63 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26-7.28 (5H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1753, 1732, 1520, 1489, 1238, 1182, 1071, 835, 766, 735.

$[\alpha]_D^{22}$ 17.0° (c 0.645, クロロホルム)

【0147】実施例34

(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

実施例33で得た(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例20と同様にして、(2R)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-プロピル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸を固体として合成した。収率: 93.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.2$ Hz), 1.45-1.56 (2H, m), 2.38 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.24 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.79 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.07 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.26 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.64 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26-7.28 (5H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2957, 1726, 1520, 1489, 1236, 1071, 833, 768.

$[\alpha]_D^{22}$ -2.76° (c 1.07, クロロホルム)

【0148】実施例35

(2R)-2-[4-(1-フェニル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピロール

3-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノン (2.00 g, 7.19 mmol), アニリン (0.655 ml, 7.19 mmol), p-トルエンスルホン酸-水和物 (103 mg, 0.543 mmol) のトルエン溶液 (100 ml) を48 時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20: 1) で精製し、目的物を固体として単離した。1.17 g (収率: 65.4%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 3.76 (3H, s), 6.34-6.36 (2H, m), 6.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13-7.32 (5H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1613, 1597, 1498, 1464, 1246, 1177, 1034, 833, 764, 714, 698.

(2) 4-(1-フェニル-1H-ピロール-2-イル)フェノール

2-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピロール (1.00 g, 4.02 mmol) の塩化メチレン溶液 (30 ml) に0 °C で三臭化ホウ素 (1.52 ml, 16.1 mmol) を加えた。得られる混合液を、0 °C で0.5 時間、室温で0.5 時間撹拌した後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9: 1) で精製し、目的物を固体として単離した。880 mg (収率: 93.0%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 4.89 (1H, s), 6.34 (2H, d, J = 2.2 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25-7.36 (3H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3364, 1597, 1500, 1464, 1258, 1219, 1171, 835, 764, 716, 698.

【0149】(3) (2R)-2-[4-(1-フェニル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-(1-フェニル-1H-ピロール-2-イル)フェノール (750 mg, 3.19 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (930 mg, 4.79 mmol), トリフェニルホスフィン (1.26 g, 4.79 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) にジエチル アゾジカルボン酸 (40%, 2.08 g, 4.79 mmol) を加えた。得られる混合液を80 °C で12 時間撹拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20: 1) で精製し、目的物を固体として得た。590 mg (収率: 45.0%)
¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.18-3.22 (2H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.69-4.

76 (1H, m), 6.29-6.33 (2H, m), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.87 (1H, t, J = 2.6 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.08-7.31 (10H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1755, 1732, 1597, 1549, 1504, 1464, 1454, 1285, 1238, 1181, 1084, 1034, 833, 766, 700.

[α]_D²⁵ 15.7° (c 0.810, クロロホルム)

【0150】実施例36

(2R)-2-[4-(1-フェニル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

実施例35で得た(2R)-2-[4-(1-フェニル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (400 mg, 0.973 mmol) のTHF (4 ml)-メタノール (2 ml) 混合溶液に5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.584 ml, 2.92 mmol) を加え、室温で1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、1 N 塩酸で中和した後、有機層を分離した。有機層を、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的物を油状物として得た。299 mg (収率: 80.2%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 3.25 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.79 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.33 (2H, d, J = 2.2 Hz), 6.68 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.10-7.30 (10H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3063, 1726, 1499, 1236, 1179, 1084, 833, 700.

[α]_D²⁵ -0.982° (c 0.855, クロロホルム)

【0151】実施例37

(2R)-2-[4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-メトキシフェニル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピロール

p-トルイジンから、実施例35の(1)と同様にして、2-(4-メトキシフェニル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピロールを固体として合成した。860 mg (収率: 60.6%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.35 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.33-6.34 (2H, m), 6.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.87-6.90 (1H, m), 7.02-7.14 (6H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1516, 1506, 1462, 1246, 1175, 1032, 824, 712, 559.

元素分析値 C₁₈H₁₇N Oとして

計算値: C, 82.85; H, 6.51; N, 5.32.

実験値: C, 81.98; H, 6.30; N, 5.25.

(2) 4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-メトキシフェニル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピロールから、実施例35の(2)と同様にして、4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノールを固体として合成した。525 mg (収率: 72.8%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.35 (3H, s), 4.64 (1H, s), 6.33 (2H, d, J = 1.8 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.88

(1H, t, J = 1.8 Hz), 6.99-7.13 (6H, m).
IR (KBr) cm^{-1} ; 3377, 1516, 1507, 1464, 1339, 1258, 1173, 835, 825, 715.

【0152】(3) (2R)-2-{4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例35の(3)と同様にして、(2R)-2-{4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチルを固体として合成した。収率: 21.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.34 (3H, s), 3.20-3.23 (2H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.71-4.77 (1H, m), 6.31 (2H, t, J = 2.2 Hz), 6.68 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.86 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.97-7.11 (6H, m), 7.11-7.28 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1755, 1732, 1516, 1505, 1238, 1184, 1086, 1032, 826, 714, 700.

$[\alpha]_D^{23}$ 16.8° (c 0.545, クロロホルム)

【0153】実施例38

(2R)-2-{4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

実施例37で得た(2R)-2-{4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例36と同様にして、(2R)-2-{4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸を油状物として合成した。収率: 97.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (2H, s), 3.25 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.79 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.33 (2H, t, J = 2.6 Hz), 6.78 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.87 (1H, t, J = 2.6 Hz), 6.99-7.12 (6H, m), 7.22-7.31 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3032, 1726, 1516, 1504, 1235, 1179, 1084, 824, 716, 700.

$[\alpha]_D^{23}$ 0.742° (c 2.32, クロロホルム)

【0154】実施例39

(2R)-2-{4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-(4-クロロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール
p-クロロアニリンから、実施例35の(1)と同様にして、1-(4-クロロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロールを固体として合成した。収率: 50.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.78 (3H, s), 6.35 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.88 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.03-7.11 (4H, m), 7.28 (2H, d, J = 9.4 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1495, 1248, 1032, 833, 712.

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NOCl}$ として

計算値: C, 71.96; H, 4.97; N, 4.94.

実験値: C, 71.96; H, 5.07; N, 4.87.

(2) 4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-クロロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロールから、実施例35の(2)と同様にして、4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノールを固体として合成した。収率: 69.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.68 (1H, s), 6.33 (2H, d, J = 2.2 Hz), 6.70 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.87 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 9.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3179, 1495, 1240, 826, 729.

【0155】(3) (2R)-2-{4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例35の(3)と同様にして、(2R)-2-{4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチルを固体として合成した。収率: 37.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.20-3.24 (2H, m), 4.16 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.71-4.78 (1H, m), 6.33 (2H, t, J = 2.6 Hz), 6.70 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.86 (1H, t, J = 2.6 Hz), 6.96-7.09 (4H, m), 7.24-7.29 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1753, 1732, 1495, 1238, 1184, 1092, 833, 700.

$[\alpha]_D^{24}$ 18.8° (c 0.675, クロロホルム)

【0156】実施例40

(2R)-2-{4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

実施例39で得た(2R)-2-{4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例36と同様にして(2R)-2-{4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸を油状物として合成した。収率: 92.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.26 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.81 (1H, t, J = 5.4 Hz), 6.33 (2H, t, J = 2.2 Hz), 6.70 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.86 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.96-7.09 (4H, m), 7.23-7.31 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3029, 1732, 1495, 1236, 1092, 833, 715.

$[\alpha]_D^{23}$ 6.97° (c 3.92, クロロホルム)

【0157】実施例41

(2R)-2-{4-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-トリフルオロメ

チルフェニル)-1H-ピロール

4-トリフルオロメチルアニリンから、実施例35の

(1)と同様にして、1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロールを固体として合成した。収率：61.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.77 (3H, s), 6.38 (2H, d, J = 2.2 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1508, 1325, 1248, 1171, 1127, 1109, 1069, 847, 835, 714.

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NOF}_3$ として

計算値: C, 68.13; H, 4.45; N, 4.41.

実験値: C, 68.26; H, 4.50; N, 4.27.

(2) 4-[1-(4-トリフルオロフェニルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロールから、実施例35の(2)と同様にして、4-[1-(4-トリフルオロフェニルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノールを固体として合成した。収率：90.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.77 (1H, s), 6.37 (2H, d, J = 2.6 Hz), 6.71 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.92-7.02 (3H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 1617, 1508, 1325, 1252, 1165, 1128, 1107, 1069, 8

49, 835, 718.

【0158】(3) (2R)-2-[4-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-トリフルオロフェニルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例35の(3)と同様にして、(2R)-2-[4-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルを固体として合成した。収率：36.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.21-3.24 (2H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.17-4.78 (1H, m), 6.35 (2H, s), 6.71 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.92-7.00 (3H, m), 7.20-7.29 (7H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz). IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1732, 1615, 1506, 1325, 1167, 1127, 1069, 847, 700.

$[\alpha]_D^{23}$ 16.5° (c 0.705, クロロホルム)

【0159】実施例42

(2R)-2-[4-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸
実施例41で得た(2R)-2-[4-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例36と同様として(2R)-2-[4-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピ

ロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸を油状物として合成した。収率：90.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.25-3.28 (2H, m), 4.79-4.85 (1H, m), 6.35 (2H, d, J = 2.6 Hz), 6.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, t, J = 2.6 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20-7.32 (7H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3029, 1728, 1507, 1325, 1238, 1169, 1127, 1069, 847, 700.

$[\alpha]_D^{21}$ 4.97° (c 4.67, クロロホルム)

【0160】実施例43

(2R)-2-[4-[1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル
(1) 1-(4-クロロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール

p-クロロアニリンから、実施例5の(2)と同様にして、1-(4-クロロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロールを固体として合成した。収率：45.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.07 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.25 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.71 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1526, 1493, 1246, 1179, 1092, 1034, 835, 766.

(2) 4-[1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-クロロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロールから、実施例5の(3)と同様にして4-[1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールを固体として合成した。収率：93.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12 (3H, s), 4.78 (1H, s), 6.06 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.24 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3335, 1526, 1493, 1393, 1264, 1092, 835, 768.

【0161】(3) (2R)-2-[4-[1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例5の(4)と同様にして、(2R)-2-[4-[1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルを固体として合成した。収率：14.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.11 (3H, s), 3.18-3.22 (2H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.68-4.74 (1H, m), 6.05 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.22 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.63 (2H, d, J = 9.0 Hz).

z), 6.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1755, 1732, 1524, 1495, 1238, 1184, 1092, 837, 764, 700.

$[\alpha]_D^{23}$ 18.1° (c 0.525, クロロホルム)

【0162】実施例44

(2R)-2-{4-[1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

実施例43で得た(2R)-2-{4-[1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例6と同様にして、(2R)-2-{4-[1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチルを油状物として合成した。収率: 89.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (3H, s), 3.24 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.78 (1H, t, J = 5.4 Hz), 6.05 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.23 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26-7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3130, 1719, 1522, 1493, 1238, 1092, 910, 837, 735, 700.

【0163】実施例45

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール
4-トリフルオロメチルアニリンから、実施例5の(2)と同様にして、2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロールを固体として合成した。収率: 38.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.27 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.71 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1615, 1526, 1327, 1248, 1169, 1128, 1069, 1034, 851, 835, 768.

(2) 4-[5-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロールから、実施例5の(3)と同様にして、4-[5-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノールを固体として合成した。収率: 90.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 4.81 (1H, s), 6.09 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.26 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3306, 1615, 1526, 1327, 1169, 1128, 1069, 851, 839, 770.

【0164】(3) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例5の(4)と同様にして、(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチルを固体として合成した。収率: 27.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.13 (3H, s), 3.18-3.22 (2H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.67-4.74 (1H, m), 6.08 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.24 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20-7.27 (7H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.0 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1753, 1738, 1524, 1327, 1238, 1169, 1127, 1069, 851.

$[\alpha]_D^{22}$ 14.6° (c 0.620, クロロホルム)

【0165】実施例46

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

実施例45で得た(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例6と同様にして、(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸を油状物として合成した。収率: 94.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13 (3H, s), 3.22-3.25 (2H, m), 4.74-4.80 (1H, m), 6.08 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.25 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20-7.30 (7H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.0 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3030, 1726, 1524, 1327, 1238, 1169, 1128, 1069, 851, 768, 700.

【0166】実施例47

(2R)-2-{4-[1-ベンジル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-ベンジル-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール

ベンジルアミンから、実施例5の(2)と同様にして、1-ベンジル-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロールを油状物として合成した。収率: 64.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.02 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.15 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.16-7.34 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1526, 1287, 1246, 1177, 1032, 837, 760, 731, 696.

(2) 4-[1-ベンジル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]

フェノール

1-ベンジル-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロールから、実施例5の(3)と同様にして、4-(1-ベンジル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノールを油状物として合成した。収率：87.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13 (3H, s), 4.95 (1H, s), 5.07 (2H, s), 6.01 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.14 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.17–7.34 (3H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3367, 1526, 1481, 1400, 1262, 1229, 1173, 839, 760, 729, 696.

【0167】(3) (2R)-2-[4-(1-ベンジル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-(1-ベンジル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノール (500 mg, 1.90 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (553 mg, 2.85 mmol), トリフェニルホスフィン (748 mg, 2.85 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) に 1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン (719 mg, 2.85 mmol) を加えた。得られる混合液を、室温で0.5時間、80 °C で3時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：1)で精製し、目的物を油状物として得た。487 mg (収率：58.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.11 (3H, s), 3.20–3.24 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.71–4.77 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.00 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.12 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19–7.33 (8H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1730, 1530, 1240, 1180, 1020, 840, 760, 740, 700.

$[\alpha]_D^{24}$ 15.1° (c 0.690, クロロホルム)

【0168】実施例48

(2R)-2-[4-(1-ベンジル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

実施例47で得た(2R)-2-[4-(1-ベンジル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸エチルから、実施例6と同様にして、(2R)-2-[4-(1-ベンジル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸を油状物として合成した。収率：92.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (3H, s), 3.25 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.79 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.05 (2H, s), 6.00 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.12 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.24–7.33 (8H, m).
IR (KBr) cm^{-1} : 3031, 1728, 1524, 1238, 1181, 1082, 837, 758, 731, 698.

$[\alpha]_D^{26}$ 1.03° (c 1.04, クロロホルム)

【0169】実施例49

(2S)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル
(1) (R)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル

(R)-フェニルアラニンから、実施例1の(7)と同様にして、目的物を固体として得た。収率：63.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.77 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 14, 6.6$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 14, 4.4$ Hz), 4.22 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.39–4.48 (1H, m), 7.20–7.35 (5H, m).
IR (KBr) cm^{-1} : 3445, 2982, 1732, 1496, 1454, 1271, 1202, 1096, 1030, 747, 700.

$[\alpha]_D^{25}$ +21.2° (c 4.00, ベンゼン)

(2) (2S)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール (400 mg, 1.22 mmol), (R)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (353 mg, 1.82 mmol), トリフェニルホスフィン (477 g, 1.82 mmol) のトルエン溶液 (4 ml) に 1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン (459 mg, 1.82 mmol) を加えた。得られる混合液を、80 °C で3時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈した。得られる混合液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=30：1)で精製し、目的物を固体として得た。286 mg (収率：46.5%)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.11 (3H, s), 3.18–3.22 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.68–4.74 (1H, m), 6.04 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.63 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15–7.28 (5H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).
IR (KBr) cm^{-1} : 1753, 1736, 1524, 1489, 1238, 1184, 1071, 833, 700.

$[\alpha]_D^{24}$ -14.5° (c 0.770, クロロホルム)

【0170】実施例50

(2S)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

実施例49で得た(2S)-2-[4-[1-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (256 mg, 0.508 mmol) の THF (4 ml) -メタノール (2 ml) 混合溶液に 1 N 水酸化カリウム水溶液 (1.52 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、1 N 塩酸で中和した後、有機層を分離した。有機層を、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的物を油状物として得た。230 mg (収率：95.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10 (3H, s), 3.23 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.76 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.63 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.27 (5H, bs), 7.45 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1730, 1522, 1489, 1236, 1181, 1071, 833, 735, 700.

$[\alpha]_D^{24}$ 1.61° (c 1.70, クロロホルム)

【0171】実施例51

(2R)-2-(4-{1-[2-(4-ブロモフェニル)エタン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール

1-(4-メトキシベンジル)-1,4-ペンタンジオン (3.20 g, 15.5 mmol), 2-(4-ブロモフェニル)エチルアミン (3.74 g, 18.7 mmol), p-トルエンスルホン酸一水和物の (150 mg, 0.871 mmol) のトルエン (100 ml) 溶液を20 時間加熱還流した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製し、目的物を油状物として得た。3.93 g (収率: 68.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.04 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.72 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1613, 1526, 1487, 1285, 1246, 1175, 1036, 1011, 837, 760.

(2) 4-{1-[2-(4-ブロモフェニル)エタン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノール

1-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール (3.46 g, 9.34 mmol) の塩化メチレン溶液 (40 ml) に0 °C で三臭化ホウ素 (9.35 g, 37.3 mmol) を加えた。0 °C で1 時間攪拌した後、反応液を氷水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて、飽和重層水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、目的物を固体として得た。3.33 g (収率: 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.95 (1H, s), 5.91 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.01 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.72 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.4$ Hz). IR (KBr) cm^{-1} : 3378, 2922, 1524, 1487, 1399, 1308, 1264, 1171, 1073, 1011, 912, 837.

【0172】(3) (2R)-2-(4-{1-[2-(4-ブロモフェニル)エタン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-{1-[2-(4-ブロモフェニル)エタン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノール (3.00 g, 8.42 mmol),

(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.96 g, 10.1 mmol), トリフェニルホスフィン (2.65 g, 10.1 mmol) のトルエン溶液 (30 ml) にジエチル アゾジカルボン酸 (1.76 g, 10.1 mmol) を加え、20 時間加熱還流した。不溶物をろ過した後、ろ液を酢酸エチルで希釈した。得られる混合液を、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製し、目的物を油状物として得た。2.40 g (収率: 54.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.20 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.27 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20-7.40 (7H, m).

【0173】実施例52

(2R)-2-(4-{1-[2-(4-ブロモフェニル)エタン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

実施例51で得た(2R)-2-(4-{1-[2-(4-ブロモフェニル)エタン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル (2.40 g, 4.51 mmol) の THF (10 ml)-エタノール (40 ml) 混合溶液に5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.00 ml, 30.0 mmol) を加え、50 °C で2 時間攪拌した。反応液を1 N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を油状物として得た。2.01 g (収率: 89.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 2.63 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.32 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.01 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.89 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.97 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.64 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20-7.40 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3031, 2932, 1725, 1524, 1487, 1402, 1233, 1073, 1013, 910, 735.

【0174】実施例53

(2R)-2-(4-{1-(3-フェノキシベンジル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-(3-フェ

ノキシベンジル)-1H-ピロール

1-(4-メトキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン(2.62 g, 12.7 mmol)、3-フェノキシベンジルアミン塩酸塩(3.59 g, 15.2 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(120 mg, 0.697 mmol)のトルエン(100 ml)溶液を20時間加熱還流した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=8：1)で精製し、目的物を結晶として得た。2.57g (収率：55.0%)

融点：100-101 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ：2.15 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.04 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.11 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.55-6.65 (2H, m), 6.75-6.90 (3H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.05-7.40 (6H, m).

IR (KBr) cm⁻¹：1613, 1584, 1526, 1487, 1443, 1287, 1248, 1211, 1179, 1034.

元素分析値 C₂₅H₂₃NO₂として

計算値：C, 81.27; H, 6.27; N, 3.79.

実験値：C, 81.28; H, 6.46; N, 3.71.

(2) 4-[1-(3-フェノキシベンジル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-(3-フェノキシベンジル)-1H-ピロールから、実施例51の(2)と同様にして、4-[1-(3-フェノキシベンジル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールを油状物として得た。収率：100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ：2.15 (3H, s), 5.03 (2H, s), 4.95 (1H, s), 5.99 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.10 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.80-6.90 (1H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.0-7.20 (3H, m), 7.20-7.40 (3H, m).

IR (KBr) cm⁻¹：3412, 1613, 1584, 1526, 1487, 1445, 1250, 1211, 839, 760.

【0175】(3) (2R)-2-[4-[1-(3-フェノキシベンジル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(3-フェノキシベンジル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例51の(3)と同様にして、(2R)-2-[4-[1-(3-フェノキシベンジル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸エチルを油状物として得た。収率：66.0%

¹H-NMR (CDCl₃) δ：1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.13 (3H, s), 3.21-3.25 (2H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.72-4.79 (1H, m), 5.00 (2H, s), 5.97 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.08 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.57-7.36 (18H, m).

【0176】実施例54

(2R)-2-[4-[1-(3-フェノキシベンジル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 実施例53で得た(2R)-2-[4-[1-(3-フェノキシベンジ

ル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例52と同様にして、(2R)-2-[4-[1-(3-フェノキシベンジル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸を油状物として得た。収率：80.0%

¹H-NMR (CDCl₃) δ：2.12 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 4.97 (2H, s), 5.90-6.00 (1H, m), 6.00-6.10 (1H, m), 6.50-6.65 (2H, m), 6.70-6.90 (3H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.00-7.20 (3H, m), 7.20-7.40 (8H, m).

IR (KBr) cm⁻¹：3034, 2932, 1726, 1584, 1524, 1487, 1445, 1244, 1084, 909, 758.

【0177】実施例55

(2R)-2-[4-(1-ドデシル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-ドデシル-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール

1-(4-メトキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン(3.00 g, 14.5 mmol)、ドデシルアミン(3.24 g, 17.5 mmol)、p-トルエンスルホン酸(150 mg, 0.871 mmol)のトルエン溶液(100 ml)をディーン スタークの装置を用いて、10時間加熱還流した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=8：1)で精製し、目的物を油状物として得た。

4.01 g (収率：78 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ：0.88 (3H, t, J = 6.4 Hz), 1.05-1.40 (18H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.80 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.84 (3H, s), 5.92 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.02 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹：2926, 2853, 1613, 1526, 1466, 1246, 1175, 1036, 835, 754.

(2) 4-(1-ドデシル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノール

1-ドデシル-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール(4.01 g, 11.3 mmol)の塩化メチレン溶液(100 ml)に0 °Cで三臭化ホウ素(11.3 g, 45.0 mmol)を加えた。0 °Cで1時間攪拌した後、反応液を氷水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて、飽和重層水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、目的物を油状物として得た。2.97 g (収率：77 %)

¹H-NMR (CDCl₃) δ：0.88 (3H, t, J = 6.4 Hz), 1.10-1.40 (18H, m), 1.40-1.65 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.79 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.87 (1H, s), 5.91 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3397, 2924, 2853, 1615, 1526, 1468, 1262, 1171, 837, 756.

(3) (2R)-2-[4-(1-ドデシル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル 4-(1-ドデシル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノール (2.97 g, 8.70 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.86 g, 9.58 mmol), トリフェニルホスフィン (2.51 g, 9.57 mmol)のトルエン溶液 (120 ml) にアゾジカルボン酸ジエチル (1.67 g, 9.57 mmol) を加え、20 時間加熱還流した。不溶物をろ過した後、ろ液を酢酸エチルで希釈した。得られる混合液を、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン: 酢酸エチル=8:1)で精製し、目的物を油状物として得た。1.49 g (収率: 33%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.10-1.30 (21H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.26 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.15-7.40 (7H, m).

【0178】実施例56

(2R)-2-[4-(1-ドデシル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

実施例55で得た(2R)-2-[4-(1-ドデシル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.49 g, 2.88 mmol) のエタノール溶液 (30 ml) に5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.00 ml, 15.0 mmol) を加え、室温で1 時間撹拌した。反応液を1 N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル)で精製し、目的物を油状物として得た。1.15 g (収率: 82%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.00-1.40 (18H, m), 1.40-1.65 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.31 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.89 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20-7.40 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2924, 2853, 1728, 1524, 1238, 1179, 1084, 835, 754.

【0179】実施例57

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-オクチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

実施例55と同様にして、目的化合物を得た。

(1) 2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-オクチル-1H-ピロール

油状物、(収率: 78%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.86 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.05

-1.30 (10H, m), 1.40-1.65 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.80 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.84 (3H, s), 5.92 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2928, 2855, 1613, 1526, 1481, 1285, 1246, 1175, 1034, 835, 754.

(2) 4-(5-メチル-1-オクチル-1H-ピロール-2-イル)フェノール

油状物、(収率: 95%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.86 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.05-1.35 (10H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.79 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.94 (1H, s), 5.92 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.01 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3366, 2928, 1615, 1526, 1481, 1468, 1262, 1171, 837, 758.

(3) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-オクチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

油状物、(収率: 34%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.86 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.19 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.10-1.40 (10H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.26 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0180】実施例58

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-オクチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

実施例57で得た化合物を用い、実施例56と同様にして、目的化合物を得た。油状物、(収率: 88%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.85 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.00-1.40 (10H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.30 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.88 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20-7.40 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2924, 2855, 1728, 1524, 1236, 1179, 1084, 835, 756, 700.

【0181】実施例59

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-ノニル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

実施例55と同様にして、目的化合物を得た。

(1) 2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-ノニル-1H-ピロール

油状物、(収率: 74%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.87 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.05-1.35 (12H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.79 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.84 (3H, s), 5.92 (1H,

d, J = 3.2 Hz), 6.01 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2855, 1613, 1526, 1466, 1285, 1246, 1175, 1034, 835, 754.

(2) 4-(5-メチル-1-ノニル-1H-ピロール-2-イル)フェノール

油状物、(収率: 100 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.10-1.40 (12H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.79 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.92 (1H, s), 5.92 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.01 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3345, 2926, 2855, 1615, 1526, 1481, 1262, 1171, 837, 758.

(3) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-ノニル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

油状物、(収率: 33 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, J = 6.4 Hz), 1.05-1.40 (15H, m), 1.40-1.65 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.26 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.76 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.81 (1H, t, J = 6.6 Hz), 5.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.98 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.15-7.40 (7H, m).

【0182】実施例60

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-ノニル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

実施例59で得た化合物を用い、実施例56と同様にして、目的化合物を得た。油状物、(収率: 91 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.00-1.40 (12H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.76 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.89 (1H, t, J = 6.0 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.99 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20-7.40 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3031, 2926, 2855, 1728, 1524, 1238, 1179, 1086, 835, 756, 700.

【0183】実施例61

(2R)-2-[4-(1-デシル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

実施例55と同様にして、目的化合物を得た。

(1) 1-デシル-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール

油状物、(収率: 79 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.10-1.35 (16H, m), 2.30 (3H, s), 3.80 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.84 (3H, s), 5.92 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.01 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2926, 2855, 1613, 1526, 1481, 1466, 1285, 1246, 1175, 1034, 835, 756.

(2) 4-(1-デシル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノール

油状物、(収率: 81 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, J = 6.4 Hz), 1.05-1.40 (16H, m), 2.30 (3H, s), 3.79 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.78 (1H, s), 5.92 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3331, 2926, 2855, 1615, 1526, 1481, 1262, 1171, 837, 758.

(3) (2R)-2-[4-(1-デシル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

油状物、(収率: 38 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.00-1.40 (17H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.26 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.76 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.81 (1H, t, J = 6.6 Hz), 5.90 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.98 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0184】実施例62

(2R)-2-[4-(1-デシル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

実施例61で得た化合物を用い、実施例56と同様にして、目的化合物を得た。油状物、(収率: 68 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, J = 6.4 Hz), 1.05-1.60 (16H, m), 2.28 (3H, s), 3.31 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.76 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.88 (1H, t, J = 6.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.99 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.40 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3031, 2926, 2855, 1728, 1524, 1481, 1238, 1179, 1084, 835, 756.

【0185】実施例63

(2R)-2-[4-(1-ウンデシル-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

実施例55と同様にして、目的化合物を得た。

(1) 2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-ウンデシル-1H-ピロール

油状物、(収率: 79 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, J = 6.4 Hz), 1.10-1.35 (16H, m), 1.40-1.65 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.79 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.84 (3H, s), 5.92 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.01 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2924, 2853, 1615, 1526, 1464, 1285, 1246, 1175, 1036, 835, 756.

(2) 4-(5-メチル-1-ウンデシル-1H-ピロール-2-イル)フェノール

油状物、(収率: 94 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.10–1.40 (16H, m), 1.40–1.60 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.79 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.89 (1H, s), 5.92 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.09 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2922, 2855, 1526, 1466, 1262, 1171, 837, 758.

(3) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-ウンデシル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル油状物、(収率: 37%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.10–1.35 (19H, m), 1.40–1.60 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.26 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20–7.40 (5H, m).

【0186】実施例64

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-ウンデシル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

実施例63で得た化合物を用い、実施例56と同様にして、目的化合物を得た。油状物、(収率: 89%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.05–1.40 (16H, m), 1.40–1.60 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.29 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.87 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.97 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25–7.40 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2924, 2853, 1728, 1524, 1481, 1238, 1179, 1084, 835, 756, 700.

【0187】実施例65

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-トリデシル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

実施例55と同様にして、目的化合物を得た。

(1) 2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-トリデシル-1H-ピロール

油状物、(収率: 92%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.10–1.40 (20H, m), 1.40–1.60 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.80 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.84 (3H, s), 5.92 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2924, 2853, 1603, 1526, 1466, 1246, 1173, 1036, 835, 754.

(2) 4-(5-メチル-1-トリデシル-1H-ピロール-2-イル)フェノール

油状物、(収率: 94%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.10–1.40 (20H, m), 1.40–1.65 (2H, m), 2.29 (3H, s),

3.78 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 6.01 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3391, 2924, 2853, 1613, 1526, 1466, 1260, 1171, 837, 756.

(3) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-トリデシル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル油状物、(収率: 34%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.10–1.40 (23H, m), 1.40–1.60 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.26 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20–7.40 (5H, m).

【0188】実施例66

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-トリデシル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

実施例65で得た化合物を用い、実施例56と同様にして、目的化合物を得た。油状物、(収率: 52%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.10–1.40 (20H, m), 1.40–1.60 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.30 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.88 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20–7.40 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2926, 2853, 1725, 1597, 1524, 1236, 1179, 1084, 909, 837, 754.

【0189】実施例67

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ブチルフェニル)プロパン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) (E)-3-(4-ブチルフェニル)アクリル酸 エチル
4-ブチルベンズアルデヒド(9.91 g, 61.1 mmol)、ホスホノ酢酸トリエチル(13.8 g, 61.5 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(120 ml)に水酸化ナトリウム(60%油性、2.46 g, 61.5 mmol)を0°Cで加え、0°Cで1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、目的物を油状物として得た。14.2 g(収率: 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.20–1.70 (7H, m), 2.63 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 16.2$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2932, 1713, 1636, 1310, 1267, 1208, 1173, 1038, 984, 826.

(2) 3-(4-ブチルフェニル)プロパン酸 エチル

(E)-3-(4-ブチルフェニル)アクリル酸 エチル (14.2g,

61.1 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(120 ml)に10%パラジウム炭素(4.00 g)を加え、水素添加した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮して、目的物を油状物として得た。14.3 g (収率: 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.20-1.65 (4H, m), 2.56 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.60 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.92 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.10 (4H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 2957, 2930, 1738, 1514, 1466, 1372, 1252, 1179, 1159, 1040, 820, 735.

(3) 3-(4-ブチルフェニル)プロパノール

3-(4-ブチルフェニル)プロパン酸 エチル (3.48 g, 14.9 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(30 ml)に水素化リチウムアルミニウム(394 mg, 10.4 mmol)を0°Cで加え、1時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、目的物を油状物として得た。2.86 g (収率: 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.20-1.65 (4H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.68 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.68 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.10 (4H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3299, 2955, 2857, 1738, 1514, 1454, 1377, 910, 777.

【0190】(4) メタンスルホン酸 3-(4-ブチルフェニル)プロピル

3-(4-ブチルフェニル)プロパノール(2.86 g, 14.9 mmol)、トリエチルアミン(1.51 g, 14.9 mmol)の酢酸エチル溶液(30 ml)にメタンスルホンクロリド(1.70g, 14.9 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、目的物を油状物として得た。4.02 g (収率: 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.20-1.70 (4H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.72 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.99 (3H, s), 4.23 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.10 (4H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 2957, 2928, 1732, 1514, 1354, 1175, 974, 930, 829.

(5) N-[3-(4-ブチルフェニル)プロパン-1-イル]フタレイミド

メタンスルホン酸 3-(4-ブチルフェニル)プロピル (4.02 g, 14.9 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(40 ml)にフタレイミドカリウム(2.76 g, 14.9 mmol)を加え、80°Cで3時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)で精製し、目的物を油状物として得た。

4.48 g (収率: 94%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.20-1.45 (2H, m), 1.45-1.60 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.74 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.00-7.15 (4H, m), 7.70 (2H, dd, $J = 5.8$ and 2.8 Hz), 7.83 (2H, dd, $J = 5.8$ and 2.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2955, 2932, 1773, 1715, 1466, 1397, 1370, 1022, 720.

(6) 3-(4-ブチルフェニル)プロピルアミン塩酸塩

N-[3-(4-ブチルフェニル)プロパン-1-イル]フタレイミド (4.48 g, 13.9 mmol)のエタノール溶液(40 ml)にヒドラジーン水和物(1.03 g, 20.6 mmol)を加え、2時間加熱還流した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をエタノール(50 ml)に溶解し、濃塩酸(3.0 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、目的物を無色結晶として得た後、ジエチルエーテルで洗浄した。1.89 g (収率: 60%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.31 (2H, tq, $J = 7.6$ and 7.6 Hz), 1.53 (2H, tt, $J = 7.6$ and 7.6 Hz), 1.83 (2H, tt, $J = 7.6$ and 7.6 Hz), 2.50-2.65 (4H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 7.11 (4H, s), 7.80-8.10 (2H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2934, 2066, 1597, 1472, 1152, 974, 826, 754.

【0191】(7) 1-[3-(4-ブチルフェニル)プロパン-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール 3-(4-ブチルフェニル)プロピルアミン塩酸塩 (1.70 g, 7.46 mmol)と1-(4-メトキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン(1.53 g, 7.42 mmol)とp-トルエンスルホン酸一水和物(70.0 mg, 0.407 mmol)のトルエン溶液(20 ml)を20時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=8:1)で精製し、目的物を油状物として得た。1.28 g (収率: 48%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.20-1.45 (2H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.83 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.84 (3H, s), 5.91 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2955, 2930, 1613, 1526, 1464, 1285, 1246, 1175, 1034, 835.

(8) 4-[1-[3-(4-ブチルフェニル)プロパン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-[3-(4-ブチルフェニル)プロパン-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール (1.28 g, 3.54 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 ml) に0℃で三臭化ホウ素 (3.55 g, 14.2 mmol) を加えた。0℃で2時間撹拌した後、反応液を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和重層水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、目的物を油状物として得た。880 mg (収率:72%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25-1.45 (2H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.44 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.82 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.90 (1H, s), 5.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.01 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3411, 2955, 2930, 1615, 1526, 1400, 1260, 1171, 837, 818, 758.

(9) (2R)-2-(4-{1-[3-(4-ブチルフェニル)プロパン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-{1-[3-(4-ブチルフェニル)プロパン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノール(880 mg, 2.53 mmol)、(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸エチル (492 mg, 2.53 mmol)、トリフェニルホスフィン (665 mg, 2.54 mmol)、ジエチル アゾジカルボン酸 (442 mg, 2.54 mmol) のトルエン (30 ml) 溶液で20時間加熱還流した。残さを水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 8:1)で精製し、目的物を油状物として得た。440 mg (収率:33%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.25-1.40 (2H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.41 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.55 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.26 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.80 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.81 (1H, t, J = 6.4 Hz), 5.89 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.98 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0192】実施例68

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ブチルフェニル)プロパン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-{1-[3-(4-ブチルフェニル)プロパン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フ

ェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ブチルフェニル)プロパン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル(440 mg, 0.840 mmol)のエタノール (10 ml) 溶液に5 N 水酸化カリウム水溶液 (0.80 ml, 4.00 mmol)を加え室温で1時間撹拌した。反応液を1 N 塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和NaCl水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を油状物として得た。336 mg, (81%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.20-1.40 (2H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 1.70-1.95 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.41 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.55 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.30 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.80 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.89 (1H, t, J = 6.2 Hz), 5.89 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.98 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25-7.40 (5H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 3031, 2928, 1728, 1522, 1481, 1236, 1177, 1084, 837, 758, 700.

(2) (2R)-2-(4-{1-[3-(4-ブチルフェニル)プロパン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ブチルフェニル)プロパン-1-イル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 (1.51 g, 3.05 mmol) にエタノール (30 ml) と1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (2.74 ml)を加え、濃縮した。残さにジイソプロピルエーテルを加え、目的物を固体として得た。1.06g (収率67.0%)
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.18-1.86 (6H, m), 2.14 (3H, s), 2.32 - 2.51 (4H, m), 2.91 - 3.16 (2H, m), 3.76 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.29 - 4.33 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.79 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.93-7.33 (11H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2930, 1615, 1520, 1399, 1238, 1059, 1030, 829, 760, 700.

【0193】実施例69

(2R)-2-(4-{5-メチル-1-(4-ベンチルフェニル)プロピル}-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) (2E)-3-(4-ベンチルフェニル)プロパン酸 エチル 4-ベンチルベンズアルデヒド(25 g, 142 mmol)とジエチルホスホ酢酸エチル (30 ml, 150 mmol) のTHF溶液に水酸化ナトリウム (60%, 6 g, 150 mmol)を加え、室温で12時間撹拌し、氷水に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目

的物を油状物として得た。39.6 g, (収率100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (7H, m), 1.58 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 15.8$ Hz).

(2) (2E)-3-(4-ベンチルフェニル)プロパン酸 エチル (2E)-3-(4-ベンチルフェニル)プロパン酸 エチル (39.6 g, 142 mmol) のエタノール (300 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (4 g) を加え、水素雰囲気下撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。30.7 g (収率100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (7H, m), 1.58 (2H, m), 2.60 (4H, q, $J = 7.8$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.10 (4H, s), (3) 3-(4-ベンチルフェニル)プロパノール

(2E)-3-(4-ベンチルフェニル)プロパン酸 エチル (37.3 g, 142 mmol) のTHF (300 ml) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (5.3 g, 142 mmol) を0°Cで加え、室温で30分撹拌した。反応混合物を氷に注ぎ、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。37.6g, (収率100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (5H, m), 1.60 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.66 (4H, m), 3.66 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.10 (4H, s).

【0194】(4) メシル酸 3-(4-ベンチルフェニル)プロピル

3-(4-ベンチルフェニル)プロパノール (30.8 g, 149 mmol) とトリエチルアミン (22 ml, 155 mmol) のTHF (300 ml) 溶液にメシルクロリド (11.6 ml, 150 mmol) を0°Cで加え、室温で30分撹拌した。反応混合物を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を濃縮して、目的物を油状物として得た。42.4 g, (収率100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (5H, m), 1.60 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.71 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.93 (3H, s), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.10 (4H, s).

(5) N-3-(4-ベンチルフェニル)プロピルフルイミド メシル酸 3-(4-ベンチルフェニル)プロピル (42.4 g, 149 mmol) とフルイミドカリウム (27.6 g, 149 mmol) のDMF (200 ml) 溶液を80°Cで3時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製して、目的物を油状物として得た。41.1 g, (収率82%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (5H, m), 1.61 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.74 (2H, t, $J = 7.$

0. Hz), 7.13 (4H, m), 7.64 - 7.85 (4H, m).

(6) 3-(4-ベンチルフェニル)プロピルアミン N-3-(4-ベンチルフェニル)プロピルフルイミド (41.1 g, 123 mmol) とヒドラジン-水和物 (9.0 ml, 185 mmol) のエタノール (300 ml) 溶液を3時間還流した。反応混合物を5N水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を濃縮して、目的物を油状物として得た。13.5 g, (収率53%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (5H, m), 1.60 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.99 (2H, s), 2.76-2.52 (5H, m), 7.09 (4H, s).

【0195】(7) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ベンチルフェニル)プロピル-1H-ピロール 3-(4-ベンチルフェニル)プロピルアミン (1.8 g, 8.8 mmol) と1-(4-ベンジルオキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン (2.43 g, 8.7 mmol) とp-トルエンスルホン酸-水和物 (200 mg) のトルエン溶液 (30 ml) を12時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1) で精製し、目的物を油状物として得た。2.99 g, (収率75%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (4H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 3.82 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.06 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.56-6.89 (13H, m).

(8) 4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニル)プロピル]-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ベンチルフェニル)プロピル-1H-ピロール (2.99 g, 6.6 mmol) のエタノール (60 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (300 mg) を加え、水素雰囲気下撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。1.28g, (収率54%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (4H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 3.82 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.78 - 7.00 (4H, m), 7.05 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

(9) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニル)プロピル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニル)プロピル]-1H-ピロール-2-イル]フェノール (1.3 g, 3.6 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.05 g, 5.4 mmol), 1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン (1.36 g, 5.4 mmol), トリフェニルホスフィン (1.42 g, 5.4 mmol) のトルエン (40 ml) 溶液を80°Cで12時間撹拌し

た。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1）で精製して、目的物を油状物として得た。250 mg, (収率13%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, m), 1.26 (7H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 3.2 Hz), 2.56 (2H, t, J = 3.2 Hz), 3.27 (2H, m), 4.00 - 3.86 (4H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.81 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.87-6.70 (6H, m), 7.19 - 7.34 (7H, m).

【0196】実施例70

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (230 mg, 0.43 mmol) の THF (5 ml) とメタノール (2.5 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (1.3 ml, 1.3 mmol) を加え室温で 1 時間撹拌した。反応液を 1N 塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して、目的物を油状物として得た。145 mg, (収率66%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, m), 1.26 (4H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 3.2 Hz), 2.56 (2H, t, J = 3.2 Hz), 3.27 (2H, m), 3.86-4.00 (4H, m), 4.81 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.70 - 6.87 (6H, m), 7.19 - 7.34 (7H, m).

(2) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (135 mg, 0.27 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム-エタノール溶液 (245 ml, 0.25 mmol) を加えて濃縮した。残さにヘキサンを加え、目的物を固体として得た。25 mg, (18%)

¹H-NMR (DMSO) δ; 0.88 (3H, m), 1.26 (4H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.13 (3H, s), 2.37 (2H, m), 2.56 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.31 (1H, m), 5.78 (2H, m), 6.70 - 7.34 (13H, m).

元素分析値 C₃₄H₃₈NO₃·2.0H₂O として

計算値: C, 71.93; H, 7.46; N, 2.47.

実験値: C, 72.12; H, 7.03; N, 2.31.

【0197】実施例71

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) (2E)-3-(4-ヘプチルフェニル)プロパン酸 エチル 4-ヘプチルベンズアルデヒドから、実施例69の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 29%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, m), 1.26 (11H, m), 1.58 (2H, m), 2.61 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.38 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 16.2 Hz).

(2) (2E)-3-(4-ヘプチルフェニル)プロパン酸 エチル (2E)-3-(4-ヘプチルフェニル)プロパン酸 エチルから、実施例69の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, m), 1.26 (11H, m), 1.58 (2H, m), 2.60 (4H, q, J = 7.8 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.10 (4H, s).

(3) 3-(4-ヘプチルフェニル)プロパノール

(2E)-3-(4-ヘプチルフェニル)プロパン酸 エチルから、実施例69の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 96%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, m), 1.26 (9H, m), 1.60 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.66 (4H, m), 3.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.10 (4H, s).

【0198】(4) メシル酸 3-(4-ヘプチルフェニル)プロピル

3-(4-ヘプチルフェニル)プロパノールから、実施例69の(4)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, m), 1.26 (9H, m), 1.60 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.57 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.93 (3H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.10 (4H, s).

(5) N-3-(4-ベンチルフェニル)プロピルファルイミド メシル酸 3-(4-ヘプチルフェニル)プロピルから、実施例69の(5)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 85%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, m), 1.26 (9H, m), 1.61 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.52 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.74 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.13 (4H, m), 7.64 - 7.85 (4H, m).

(6) 3-(4-ヘプチルフェニル)プロピルアミン

N-3-(4-ベンチルフェニル)プロピルファルイミドから、実施例69の(6)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 94%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, m), 1.26 (9H, m), 1.60 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.99 (2H, s), 2.52 - 2.7

6 (5H, m), 7.09 (4H, s).

(7) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール

3-(4-ヘプチルフェニル)プロピルアミンから、実施例69の(7)と同様にして、目的物を油状物として得た。

収率: 63%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, m), 1.26 (8H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 3.2 Hz), 2.56 (2H, t, J = 3.2 Hz), 3.82 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.06 (2H, s), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.89 – 7.56 (13H, m).

(8) 4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロールから、実施例69の(8)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, m), 1.26 (8H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 3.2 Hz), 2.56 (2H, t, J = 3.2 Hz), 3.82 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.78 – 7.00 (4H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz).

(9) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例69の(8)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 47%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, m), 1.26 (11H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 3.2 Hz), 2.56 (2H, t, J = 3.2 Hz), 3.27 (2H, m), 4.00 – 3.86 (4H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.81 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.70 – 6.87 (6H, m), 7.19 – 7.34 (7H, m).

【0199】実施例72

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例70の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 92%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, m), 1.26 (8H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H,

t, J = 3.2 Hz), 2.56 (2H, t, J = 3.2 Hz), 3.27 (2H, m), 3.86–4.00 (4H, m), 4.81 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.70 – 6.87 (6H, m), 7.19 – 7.34 (7H, m).

(2) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸実施例70の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率: 23%

¹H-NMR (DMSO) δ: 0.84 (3H, m), 1.24 (6H, m), 1.51 (2H, m), 1.72 (2H, s), 2.14 (3H, s), 2.34 (2H, m), 3.05 (4H, m), 3.77 (2H, m), 4.34 (2H, m), 5.03 (1H, m), 5.80 (2H, m), 6.74 – 7.30 (13H, m).

元素分析値 C₃₆H₄₂NO₃として

計算値: C, 77.25; H, 7.56; N, 2.50

実験値: C, 76.91; H, 7.43; N, 2.34.

【0200】実施例73

(2R)-2-{4-[1-(4-ヘキシルフェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル}オキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) (2E)-3-(4-ヘキシルフェニル)プロパン酸 エチル 4-ヘキシルベンズアルデヒドから、実施例69の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, m), 1.26 (9H, m), 1.58 (2H, m), 2.61 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.38 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 15.8 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2955, 2930, 2857, 1714, 1637, 1466, 1271, 1172, 1034, 981, 825.

(2) (2E)-3-(4-ヘキシルフェニル)プロパン酸 エチル (2E)-3-(4-ヘキシルフェニル)プロパン酸 エチルから、実施例69の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, m), 1.26 (9H, m), 1.58 (2H, m), 2.60 (4H, q, J = 7.8 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.10 (4H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 2957, 2930, 2856, 1738, 1456, 1273, 1176, 1028, 970, 823.

(3) 3-(4-ヘキシルフェニル)プロパノール

(2E)-3-(4-ヘキシルフェニル)プロパン酸 エチルから、実施例69の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.60 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.66 (4H, m), 3.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.10 (4H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 2955, 2872, 1514, 1456, 1338, 104

5, 914, 806.

【0201】(4) メシル酸 3-(4-ヘキシルフェニル)プロピル

3-(4-ヘキシルフェニル)プロパノールから、実施例69の(4)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 84%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.60 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.71 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.99 (3H, s), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.10 (4H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 2955, 2857, 1514, 1466, 1354, 1175, 927, 828.

(5) 2-(4-ヘキシルフェニルプロピル)-1H-イソインドール-1,3-(2H)-ジオン

メシル酸 3-(4-ヘキシルフェニル)プロピルから、実施例69の(5)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 94%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.61 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.74 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.13 (4H, m), 7.64-7.85 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2855, 1714, 1468, 1397, 1022, 719.

(6) 3-(4-ヘキシルフェニル)プロピルアミン

2-(4-ヘキシルフェニルプロピル)-1H-イソインドール-1,3-(2H)-ジオンから、実施例69の(6)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 81%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.60 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.99 (2H, s), 2.52 - 2.76 (5H, m), 7.09 (4H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2854, 1514, 1466, 1379, 1315, 912, 742.

【0202】(7) 1-(4-ヘキシルフェニルプロピル)-2-メチル-5-[4-(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-1H-ピロール

3-(4-ヘキシルフェニル)プロピルアミンから、実施例69の(7)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 55%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 3.82 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.06 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.89 - 7.56 (13H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2857, 1524, 1466, 1242, 912, 742.

(8) 4-[1-(4-ヘキシルフェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-ヘキシルフェニルプロピル)-2-メチル-5-[4-(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-1H-ピロールから、実

施例69の(8)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 3.82 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.78 - 7.00 (4H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2855, 1526, 1466, 1261, 1170, 837, 762.

(9) (2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ヘキシルフェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例69の(9)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 57%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (9H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 3.27 (2H, m), 3.86-4.00 (4H, m), 4.20 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.70 - 6.87 (6H, m), 7.19 - 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2930, 2855, 1755, 1522, 1481, 1238, 1180, 1084, 835, 756.

【0203】実施例74

(2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例70の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 99%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 3.27 (2H, m), 3.86-4.00 (4H, m), 4.81 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.70 - 6.87 (6H, m), 7.19 - 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2855, 1726, 1521, 1481, 1236, 1179, 1084, 835, 756.

(2) (2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸から、実施例70の(2)と同様にして、目

的物を固体として得た。収率：53%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ ; 0.88 (3H, m), 1.26 (4H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.13 (3H, s), 2.37 (2H, m), 2.56 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.31 (1H, m), 5.78 (2H, m), 6.70 – 7.34 (13H, m).

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{NO}_3\text{Na} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 75.78; H, 7.45; N, 2.53.

実験値: C, 75.53; H, 7.22; N, 2.57.

【0204】実施例75

(2R)-2-([4-[1-(4-ベンチルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 3-(4-ベンチルフェニル)プロパン酸

3-(4-ベンチルフェニル)プロパン酸 エチル(26.6 g, 107 mmol)のTHF (100 ml)、メタノール(50ml)溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液(50 ml)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を1N 塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を固体として得た。13.9 g, (収率83%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, $J = 2.6$ Hz), 1.26 (4H, m), 1.64 (2H, m), 2.53 – 2.71 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.11 (4H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2928, 2857, 1699, 1441, 1288, 1224, 1020, 943, 820.

(2) 1,1-ジメチルエチル2-(4-ベンチルフェニル)エチルカーバメート

3-(4-ベンチルフェニル)プロパン酸(19.6 g, 89 mmol)、トリエチルアミン (12.4 ml, 89 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (19.1 ml, 89 mmol) の $t\text{-BuOH}$ (175 ml) 溶液を80℃で12時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後した。溶媒溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20:1)で精製し、目的物を油状物として得た。5.8 g, (収率22%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, m), 1.22 – 1.58 (15H, m), 2.57 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.34 (2H, m), 7.11 (4H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2928, 2857, 1709, 1514, 1366, 1171.

(3) 塩酸 3-(4-ベンチルフェニル)エチルアミン

1,1-ジメチルエチル2-(4-ベンチルフェニル)エチルカーバメート(5.75 g, 19.7 mmol)と4N塩化水素 酢酸エチル溶液 (20 ml, 80 mmol)の酢酸エチル (200 ml) 溶液を3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、目的物を固体として得た。1.4 g, (収率31%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ ; 0.86 (3H, m), 1.29 (4H, m), 1.55 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.94 (4H, m), 7.16 (4H,

m), 8.23 (1H, s).

【0205】(4) 1-(4-ベンチルフェニルエチル)-2-メチル-5-[4-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-1H-ピロール

塩酸 3-(4-ベンチルフェニル)エチルアミン(1.4 g, 6.20 mmol)と1-(4-ベンジルオキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン(1.7 g, 6.02 mmol)と $p\text{-トルエン}$ スルホン酸-水合物 (100 mg) のトルエン溶液 (40 ml) を12時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 20:1) で精製し、目的物を油状物として得た。2.29 g (収率87%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, m), 1.26 (4H, m), 1.60 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.55 – 2.66 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.97 (2H, s), 6.06 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.76 – 7.41 (13H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3034, 2928, 2856, 1734, 1524, 1454, 1240, 912, 742.

(5) 4-[1-(4-ベンチルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-ベンチルフェニルエチル)-2-メチル-5-[4-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-1H-ピロール(2.29 g, 5.54 mmol)のエタノール (150 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。1.82 g, (収率100%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, m), 1.26 (4H, m), 1.62 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.65 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.50 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.93 – 7.30 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2930, 2857, 1713, 1516, 1437, 1264, 1173, 835, 760.

(6) (2R)-2-([4-[1-(4-ベンチルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ベンチルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール(1.82 g, 5.2 mmol)、(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.0 g, 5.1 mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.29 g, 5.1 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.34 g, 5.1 mmol)のトルエン (5 ml) 溶液を80℃で12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 20:1) で精製し、目的物を油状物として得た。660 mg, (収率23%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, m), 1.26 (9H, m), 1.66 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.65 (4H, m), 3.20 (2H,

m), 4.15 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.69 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.59 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.87 – 7.28 (11H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2930, 2857, 1736, 1522, 1483, 1236, 1182, 1084, 835, 760.

【0206】実施例76

(2R)-2-((4-[1-(4-ベンチルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-((4-[1-(4-ベンチルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-((4-[1-(4-ベンチルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル (660 mg, 1.26 mmol)のTHF (15 ml)とメタノール (7 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (4.0 ml, 4.0 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を1N 塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を油状物として得た。615 mg, (収率98%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.66 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.65 (4H, m), 3.20 (2H, m), 4.69 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.59 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.87 – 7.28 (11H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2930, 2859, 1717, 1520, 1392, 1238, 1181, 1084, 835, 760.

(2) (2R)-2-((4-[1-(4-ベンチルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-((4-[1-(4-ベンチルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 (615 mg, 1.24 mmol)のエタノール (10 ml) 溶液に1N 水酸化ナトリウム-エタノール溶液 (1.21 ml, 1.21 mmol)を加え濃縮した。残さにヘキサンを加え、目的物を固体として得た。500 mg, (収率62%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ ; 0.85 (3H, m), 1.25 (4H, m), 1.51 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.49 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.92 – 3.18 (2H, m), 3.93 (2H, m), 4.35 (1H, m), 5.73, (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.76 – 7.34 (13H, m).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{Na} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 73.39; H, 7.15; N, 2.61.

実験値: C, 73.77; H, 6.89; N, 2.56.

【0207】実施例77

(2R)-2-((4-[1-(4-ヘキシルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロ

パン酸 エチル

(1) 3-(4-ヘキシルフェニル)プロパン酸

3-(4-ベンチルフェニル)プロパン酸 エチルから、実施例75の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 96%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, $J = 2.6$ Hz), 1.26 (6H, m), 1.64 (2H, m), 2.53 – 2.71 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.11 (4H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2928, 2857, 1699, 1441, 1288, 1224, 1020, 943, 820.

(2) 1,1-ジメチルエチル-2-(4-ヘキシルフェニル)エチルカーバメート

3-(4-ヘキシルフェニル)プロパン酸から、実施例75の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 30%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, m), 1.58–1.22 (17H, m), 2.57 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.34 (2H, m), 7.11 (4H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2928, 2857, 1709, 1514, 1366, 1171.

(3) 塩酸 3-(4-ヘキシルフェニル)エチルアミン

1,1-ジメチルエチル-2-(4-ヘキシルフェニル)エチルカーバメートから、実施例75の(3)と同様にして、目的物を固体として得た。収率: 36%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ ; 0.86 (3H, m), 1.29 (6H, m), 1.55 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.94 (4H, m), 7.16 (4H, m), 8.23 (1H, s).

【0208】(4) 1-(4-ヘキシルフェニルエチル)-2-メチル-5-[4-((フェニルメチル)オキシ)フェニル]-1H-ピロール

塩酸 3-(4-ヘキシルフェニル)エチルアミンから、実施例75の(4)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 65%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.60 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.55 – 2.66 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.97 (2H, s), 6.06 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.76 – 7.41 (13H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3034, 2928, 2856, 1734, 1524, 1454, 1240, 912, 742.

(5) 4-[1-(4-ヘキシルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-ヘキシルフェニルエチル)-2-メチル-5-[4-((フェニルメチル)オキシ)フェニル]-1H-ピロールから、実施例75の(5)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.62 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.65 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.50 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.93

— 7.30 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2930, 2857, 1713, 1516, 1437, 1264, 1173, 835, 760.

(6) (2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ヘキシルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例75の(5)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：47%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (11H, m), 1.66 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.65 (4H, m), 3.20 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.69 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.59 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.87 — 7.28 (11H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2930, 2857, 1736, 1522, 1483, 1236, 1182, 1084, 835, 760.

【0209】実施例78

(2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例76の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：99%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (8H, m), 1.66 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.65 (4H, m), 3.20 (2H, m), 4.69 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.59 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.87 — 7.28 (11H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2930, 2859, 1717, 1520, 1392, 1238, 1181, 1084, 835, 760.

(2) (2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸から、実施例76の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率：94%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 0.85 (3H, m), 1.25 (6H, m), 1.51 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.49 (2H, m), 2.65 (2H, m), 3.18–2.92 (2H, m), 3.93 (2H, m), 4.35 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.76 — 7.34 (13H, m).

元素分析値 $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{NO}_3\text{Na}$ として

計算値：C, 76.81; H, 7.20; N, 2.63.

実験値：C, 76.73; H, 7.35; N, 2.50.

【0210】実施例79

(2R)-2-([4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4-ヘプチルフェニルベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム (3.5 g, 91 mmol) のTHF (50 ml) 溶液に4-ヘプチル安息香酸 (10.0 g, 45.4 mmol) のTHF (200 ml) 溶液を0℃で加え、3時間還流した。反応混合物を0℃に冷却後、水 (10 ml) を注意深く反応混合物に加え、さらに1N水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えた。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。8.38 g, (収率89%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.2$ Hz), 1.35 (8H, m), 1.56 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.64 (2H, s), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2930, 1458, 1202, 1016, 742.

(2) メシル酸 4-ヘプチルフェニルメチル

4-ヘプチルフェニルベンジルアルコール (8.38 g, 40.6 mmol) とトリエチルアミン (7.7 ml, 55 mmol) のTHF (100 ml) 溶液にメシルクロリド (3.8 ml, 49 mmol) を0℃で加え、室温で30分攪拌した。反応混合物を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮して、目的物を油状物として得た。12.8 g, (収率100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.35 (8H, m), 1.56 (2H, m), 2.86 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.26 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2932, 1354, 1175, 925, 820.

(3) 2-(4-ヘプチルフェニルメチル)-1H-イソインドール-1,3-(2H)-ジオン

メシル酸 4-ヘプチルフェニルメチル (11.5 g, 40.6 mmol) とフタルイミドカリウム (7.6 g, 40.6 mmol) のDMF (60 ml) 溶液を80℃で3時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、目的物を結晶として得た。12.7 g, (収率93%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (8H, m), 1.61 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.81 (2H, s), 7.11 — 7.36 (4H, m), 7.64 — 7.85 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 1712, 1392, 1348, 1101, 937, 715.

【0211】(4) 4-ヘプチルフェニルメチルアミン

2-(4-ヘプチルフェニルメチル)-1H-イソインドール-1,3-(2H)-ジオン (12.7 g, 38 mmol) とヒドラジン—水和物 (3.7 ml, 76 mmol) のエタノール (200 ml) 溶液3時間還流した。反応混合物を5N水酸化ナトリウム水溶液に溶解

し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮して、目的物を油状物として得た。7.44 g, (収率96%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (8H, m), 1.56 (2H, m), 2.17 (2H, s), 2.58 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.02 (2H, s), 7.15 (4H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 1485, 1310, 1019, 818, 744.

(5) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール

4-ヘプチルフェニルメチルアミン (2.05 g, 10.0 mmol) と 1-(4-ベンジルオキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン (2.8 g, 9.9 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (100 mg) のトルエン溶液 (40 ml) を 12 時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、目的物を油状物として得た。2.47 g, (収率55%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.29 (8H, m), 1.57 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 5.04 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.01 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.14 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.81 - 7.56 (13H, m). IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2857, 1528, 1454, 1240, 1020, 835, 750.

(6) 4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール (2.47 g, 5.47 mmol) のエタノール (200 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (300 mg) を加え、水素雰囲気下撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。1.98 g, (収率100%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, m), 1.28 (8H, m), 1.58 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 3.89 (1H, s), 5.04 (2H, s), 6.00 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.15 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.72 - 6.84 (4H, m), 7.07 - 7.26 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2930, 2857, 1526, 1400, 1259, 1020, 839, 760.

(7) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール (1.98 g, 5.5 mmol)、(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.2 g, 6.2 mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.56 g, 6.2 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.63 g, 6.2 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を 80 °C で 12 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、目的物

を油状物として得た。1.03 g, (収率32%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 7.30-7.07 (9H, m), 1.26 (11H, m), 1.58 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 3.22 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.75 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.01 (2H, s), 5.99 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.11 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.74 - 6.81 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2930, 2857, 1755, 1523, 1238, 1182, 1030, 837, 760.

【0212】実施例80

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.03 g, 1.76 mmol) の THF (15 ml) と メタノール (7 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (5.3 ml, 5.3 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。

反応液を 1N 塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、目的物を油状物として得た。969 mg, (収率99%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (8H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 3.27 (2H, m), 3.86-4.00 (4H, m), 4.81 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.70 - 6.87 (6H, m), 7.19 - 7.34 (7H, m).

(2) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ヘプチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (969 mg, 1.74 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム-エタノール溶液 (1.71 ml, 1.71 mmol) を加え濃縮した。残さにヘキサンを加えて、目的物を固体として得た。740 mg, (収率80%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 0.84 (3H, m), 1.25 (8H, m), 1.52 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.50 (2H, m), 3.14-2.86 (2H, m), 4.25 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz $J = 2.8$ Hz), 5.03 (2H, s), 5.87 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.70 (4H, t, $J = 9.2$ Hz), 7.00 - 7.29 (9H, m).

【0213】実施例81

(2R)-2-[4-[1-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-

フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-メチルアルコール

4'-エチル-4-ビフェニルカルボン酸から、実施例79の(1)と同様にして、目的物を固体として得た。収率:100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.71 (1H, m), 2.68 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.73 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.26 – 7.62 (8H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 2926, 2851, 1449, 1001, 800.

(2) メシル酸 4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-メチル

4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-メチルアルコールから、実施例79の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率:100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.71 (1H, m), 2.68 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 3.00 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.23 – 7.60 (8H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3025, 2924, 2851, 1449, 1354, 1175, 929, 816.

(3) 2-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-メチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

メシル酸 4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-メチルから、実施例79の(3)と同様にして、目的物を固体として得た。収率:61%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.68 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.88 (2H, s), 7.24 – 7.87 (12H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3029, 2968, 2880, 1717, 1500, 1397, 1346, 1091, 943, 715.

【0214】(4) 3-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-メチル)メチルアミン

2-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-メチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンから、実施例79の(4)と同様にして、目的物を固体として得た。収率:100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.63 (2H, s), 2.68 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 3.91 (2H, s), 7.25 – 7.58 (8H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2961, 2870, 1498, 1456, 1400, 1327, 931, 806.

(5) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-メチル)-5-メチル-1H-ピロール
3-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-メチル)メチルアミンから、実施例79の(5)と同様にして、目的物を固体として得た。収率:58%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.68 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 5.04 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.15 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.93, (4H, m), 7.26 – 7.52 (13H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3030, 2964, 2864, 1609, 1523, 124

2, 1175, 1020, 812.

(6) 4-[1-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-メチル)-5-メチル-1H-ピロールから、実施例79の(6)と同様にして、目的物を固体として得た。収率:100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.70 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 5.11 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.16 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.49 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3023, 2968, 2930, 2870, 1525, 1400, 1260, 1171, 840, 760.

(7) (2R)-2-[4-[1-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例79の(7)と同様にして、目的物を固体として得た。収率:37%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33-1.12 (6H, m), 2.15 (3H, s), 2.70 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.23 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.00 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.13 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.14 – 7.52 (13H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3030, 2967, 2899, 1751, 1522, 1280, 1240, 1084, 1030, 837, 760.

【0215】実施例82

(2R)-2-[4-[1-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[1-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[1-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例80の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:96%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.70 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.23 (2H, m), 4.74 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.00 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.13 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.14 – 7.52 (13H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3028, 2964, 2855, 1725, 1524, 1238, 1084, 812, 733.

(2) (2R)-2-[4-[1-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イ

ルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ
-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[(4'-[1-(4'-エチル-1,1'-ビフェニル-4-イルメ
チル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-
フェニルプロパン酸から、実施例80の(1)と同様に
して、目的物を固体として得た。収率:99%

¹H-NMR (DMSO) δ; 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.07
(3H, s), 2.65, (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.14-2.93 (2H,
m), 4.34 (1H, dd, J = 9.2 Hz J = 3.0 Hz), 5.11 (2
H, s), 5.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.98 (1H, d, J =
3.6 Hz), 6.70 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.88 (2H, d, J
= 8.0 Hz), 7.05 - 7.28 (9H, m), 7.56 (4H, m).

元素分析値 C₃₅H₃₂NO₃Na-1.5H₂Oとして

計算値: C, 74.45; H, 6.25; N, 2.48.

実験値: C, 74.03; H, 5.90; N, 2.09.

【0216】実施例83

(2R)-2-[(4'-[5-メチル-1-[(4'-プロピル-1,1'-ビフェ
ニル-4-イル)メチル]-1H-ピロール-2-イル]フェニル)オ
キシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4'-プロピル-1,1'-ビフェニル-4-メチルアルコ
ール

4'-プロピル-4-ビフェニルカルボン酸から、実施例7
9の(1)と同様にして、目的物を固体として得た。収
率:100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.67
(2H, m), 2.63 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.49 (1H, s), 4.
73 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24-7.60
(8H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3248, 2953, 2870, 1491, 1400, 104
9, 1013, 800.

(2) メシル酸 4'-プロピル-1,1'-ビフェニル-4-メ
チル

4'-プロピル-1,1'-ビフェニル-4-メチルアルコ
ールから、実施例79の(2)と同様にして、目的物を固体
として得た。収率:100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.67
(2H, t, J = 7.6 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.0
0 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.23 - 7.60 (8H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2955, 2930, 2870, 1498, 1352, 117
3, 1005, 914, 804.

(3) 2-(4'-プロピル-1,1'-ビフェニル-4-メチル)-1H
-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

メシル酸 4'-プロピル-1,1'-ビフェニル-4-メチル
から、実施例79の(3)と同様にして、目的物を固体と
して得た。収率:24%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.96 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.65
(2H, m), 2.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.89 (2H, s), 7.
22 - 7.89 (12H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3209, 2959, 2870, 1720, 1397, 130
8, 1089, 939, 714.

【0217】(4) 3-(4'-プロピル-1,1'-ビフェニル-4
-メチル)メチルアミン

2-(4'-プロピル-1,1'-ビフェニル-4-メチル)-1H-イ
ソインドール-1,3(2H)-ジオンから、実施例79の(4)
と同様にして、目的物を固体として得た。収率:71%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.70
(2H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.91 (2H, s), 7.2
3 - 7.61 (8H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2959, 2870, 1558, 1498, 1398, 130
5, 801.

(5) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4'-プロピル-
1,1'-ビフェニル-4-メチル)-5-メチル-1H-ピロ
ール-3-(4'-プロピル-1,1'-ビフェニル-4-メチル)メチル
アミンから、実施例79の(5)と同様にして、目的物を
固体として得た。収率:56%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.97 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.63
(2H, m), 2.17 (3H, s), 2.62 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.
04 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 4.2 Hz),
6.17 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.89 - 7.52 (17H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3037, 2959, 2870, 1524, 1240, 102
4, 835, 758.

(6) 4-[5-メチル-1-[(4'-プロピル-1,1'-ビフェニ
ル-4-イル)メチル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェ
ノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4'-プロピル-1,
1'-ビフェニル-4-メチル)-5-メチル-1H-ピロ
ールから、実施例79の(6)と同様にして、目的物を固体
として得た。収率:100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.67
(2H, q, J = 7.4 Hz), 2.17 (3H, s), 2.62 (2H, t, J =
7.4 Hz), 5.11 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz),
6.16 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.8 H
z), 6.96 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.15 - 7.53 (8H, m).
IR (KBr) cm⁻¹; 3024, 2959, 2870, 1526, 1400, 126
0, 1170, 839, 796.

(7) (2R)-2-[(4'-[5-メチル-1-[(4'-プロピル-1,1'-ビ
フェニル-4-イル)メチル]-1H-ピロール-2-イル]フェニ
ル)オキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-[(4'-プロピル-1,1'-ビフェニル-4-イ
ル)メチル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノ
ールから、実施例79の(7)と同様にして、目的物を固体
として得た。収率:52%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.16
(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.69 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.15
(3H, s), 2.65 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.24 (2H, m),
4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.74 (1H, t, J = 7.2 H
z), 5.08 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.14 (1
H, d, J = 3.4 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.97
(2H, d, J = 8.2 Hz), 7.14 - 7.52 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3088, 2959, 2870, 1752, 1524, 124

0, 1186, 1082, 912, 742.

【 0 2 1 8 】 実施例 8 4

(2R)-2-[(4-[5-メチル-1-[(4'-プロピル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]-1H-ピロール-2-イル]フェニル)オキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[(4-[5-メチル-1-[(4'-プロピル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]-1H-ピロール-2-イル]フェニル)オキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[(4-[5-メチル-1-[(4'-プロピル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]-1H-ピロール-2-イル]フェニル)オキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例 8 0 の (1) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：94%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.69 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.15 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.24 (2H, m), 4.74 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.08 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.14 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.14 - 7.52 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3028, 2961, 2870, 1723, 1524, 1238, 912, 743.

(2) (2R)-2-[(4-[5-メチル-1-[(4'-プロピル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]-1H-ピロール-2-イル]フェニル)オキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[(4-[5-メチル-1-[(4'-プロピル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]-1H-ピロール-2-イル]フェニル)オキシ]-3-フェニルプロパン酸から、実施例 8 0 の (2) と同様にして、目的物を固体として得た。収率：87%

¹H-NMR (DMSO) δ; 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.60 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.65 (2H, m), 2.93 - 3.14 (2H, m), 4.30 (1H, dd, J = 9.2 Hz J = 3.0 Hz), 5.12 (2H, s), 5.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.98 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.70 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.04 - 7.58 (13H, m).

元素分析値 C₃₆H₃₄NO₃Na-1.5H₂Oとして

計算値: C, 74.72; H, 6.44; N, 2.42.

実験値: C, 74.23; H, 6.06; N, 1.92.

【 0 2 1 9 】 実施例 8 5

(2R)-2-[(4-[1-(4'-プロピル-1,1'-フェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル)オキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) (2E)-3-(4'-プロピル-1,1'-フェニル)プロパン酸 エチル

4'-プロピルフェニルベンズアルデヒドから、実施例 6 9 の (1) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.32 (5H, m), 1.58 (2H, m), 1.70 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.41 (1H, m), 7.26 (2H, m), 7.60 (6H, m), 7.74 (1H,

s).

IR (KBr) cm⁻¹; 2961, 2932, 2872, 1738, 1633, 1269, 1175, 1030, 912, 743.

(2) (2E)-3-(4'-プロピル-1,1'-フェニル)プロパン酸 エチル

(2E)-3-(4'-プロピル-1,1'-フェニル)プロパン酸 エチルから、実施例 6 9 の (2) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, m), 1.26 (3H, m), 1.58 (2H, m), 2.60 (4H, q, J = 7.8 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.15 (4H, m), 7.25 (4H, m), 7.48 (4H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2959, 2930, 2870, 1736, 1499, 1271, 1179, 1028, 970, 804.

(3) 3-(4'-プロピル-1,1'-フェニル)プロパノール (2E)-3-(4'-プロピル-1,1'-フェニル)プロパン酸 エチルから、実施例 6 9 の (3) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.66 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.75 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.71 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.25 (4H, m), 7.48 (4H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2928, 2870, 1499, 1454, 1377, 1059, 794.

【 0 2 2 0 】 (4) メシル酸 3-(4'-プロピル-1,1'-フェニル)プロピル

3-(4'-プロピル-1,1'-フェニル)プロパノールから、実施例 6 9 の (4) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：69%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 7.50 (4H, s), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.66 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (3H, s), 4.25 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.22 (4H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2955, 2870, 1498, 1466, 1348, 1172, 956, 804.

(5) 2-(4'-プロピル-1,1'-フェニルプロピル)-1H-イソインドール-1,3-(2H)-ジオン

メシル酸 3-(4'-プロピル-1,1'-フェニル)プロピルから、実施例 6 9 の (5) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：86%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.65 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.76 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.20 - 7.85 (12H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2955, 2870, 1713, 1498, 1397, 1055, 912, 742.

(6) 3-(4'-プロピル-1,1'-フェニル)プロピルアミン 2-(4'-プロピル-1,1'-フェニルプロピル)-1H-イソインドール-1,3-(2H)-ジオンから、実施例 6 9 の (6) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：94%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.62 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.95 (2H, s), 2.81-2.57 (4H, m), 3.49 (1H, s), 3.69 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.24 (4H, m), 7.50 (4H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2930, 2870, 1572, 1499, 1377, 1338, 1057, 802.

【0221】(7) 1-(4'-プロピル-1, 1'-フェニルプロピル)-2-メチル-5-[4-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-1H-ピロール

3-(4'-プロピル-1, 1'-フェニル)プロピルアミンから、実施例69の(7)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 31%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.67 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 3.2 Hz), 2.62 (2H, t, J = 3.2 Hz), 5.01 (2H, s), 5.92 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.02 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.92 - 7.51 (17H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2955, 2930, 2868, 1522, 1423, 1252, 1026, 833, 734.

(8) 4-[1-(4'-プロピル-1, 1'-フェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4'-プロピル-1, 1'-フェニルプロピル)-2-メチル-5-[4-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-1H-ピロールから、実施例69の(8)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.66 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.51 (2H, t, J = 3.2 Hz), 2.63 (2H, t, J = 3.2 Hz), 3.76 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.01 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (6H, m), 7.51 (4H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2959, 2930, 2868, 1526, 1499, 1400, 1264, 1169, 837, 760.

(9) (2R)-2-([4-[1-(4'-プロピル-1, 1'-フェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4'-プロピル-1, 1'-フェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例69の(9)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 30%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, m), 1.20 (3H, m), 1.60 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 3.2 Hz), 2.56 (2H, t, J = 3.2 Hz), 3.27 (2H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.87-6.70 (6H, m), 7.19 - 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2959, 2870, 1752, 1522, 1466, 1240, 1182, 1084, 912, 743.

【0222】実施例86

(2R)-2-([4-[1-(4'-プロピル-1, 1'-フェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-([4-[1-(4'-プロピル-1, 1'-フェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-([4-[1-(4'-プロピル-1, 1'-フェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例70の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 98%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, m), 1.60 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 3.2 Hz), 2.56 (2H, t, J = 3.2 Hz), 3.27 (2H, m), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.70 - 6.87 (6H, m), 7.19 - 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3030, 2930, 2868, 1726, 1522, 1496, 1240, 1182, 833, 756.

(2) (2R)-2-([4-[1-(4'-プロピル-1, 1'-フェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-([4-[1-(4'-プロピル-1, 1'-フェニルプロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸から、実施例70の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率: 60%

¹H-NMR (DMSO) δ: 0.91 (3H, m), 1.60 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.58 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.80 (2H, m), 4.43 (1H, m), 5.78 (2H, m), 6.74 - 7.58 (17H, m).

【0223】実施例87

(2R)-2-([4-[1-(4-ベンチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-(4-ベンチルフェニル)-2-メチル-5-[4-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-1H-ピロール 4-ベンチルフェニルアミン (1.0 g, 6.2 mmol) と 1-(4-ベンジルオキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン (1.7 g, 6.02 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (100 mg) のトルエン溶液 (40 ml) を 12 時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、目的物を油状物として得た。1.76 g, (収率: 69%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.32 (4H, m), 1.63 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.62 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.79 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.26 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.73 - 7.56 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2928, 2858, 1522, 1392, 1240, 1026, 833, 760.

(2) 4-[1-(4-ベンチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール 1-(4-ベンチルフェニル)-2-メチル-5-[4-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-1H-ピロール (1.76 g, 4.3 mmol)

1)のエタノール (150 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。1.38 g, (収率: 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.30 (4H, m), 1.58 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.60 (2H, m), 6.90 – 7.25 (6H, m).
IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2857, 1514, 1395, 1261, 1172, 835, 762.

(3) (2R)-2-([4-[1-(4-ベンチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ベンチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール (1.37 g, 4.3 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.0 g, 5.1 mmol), 1, 1'-[アゾジカルボニル]ジヒペリジン (1.29 g, 5.1 mmol), トリフェニルホスフィン (1.34 g, 5.1 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を80 °Cで12時間撹拌した。その後水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、目的物を油状物として得た。670 mg, (収率: 31%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.13 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.26 (4H, m), 1.58 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.19 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.69 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.58 (2H, m), 6.89 – 7.29 (11H, m).
IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2857, 1755, 1520, 1236, 1182, 1036, 833, 760.

【0224】実施例88

(2R)-2-([4-[1-(4-ベンチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-([4-[1-(4-ベンチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-([4-[1-(4-ベンチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル (670 mg, 1.35 mmol) のTHF (15 ml) とメタノール (7 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (4.0 ml, 4.0 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。その後1N 塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、目的物を油状物として得た。621 mg, (収率: 99%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.26

(4H, m), 1.58 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.19 (2H, m), 4.69 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.58 (2H, m), 6.89 – 7.29 (11H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2857, 1726, 1518, 1238, 1181, 1084, 833, 760.

(2) (2R)-2-([4-[1-(4-ベンチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-([4-[1-(4-ベンチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 (621 mg, 1.33 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に1N 水酸化ナトリウム-エタノール溶液 (1.3 ml, 1.3 mmol) を加え、濃縮した。残さにヘキサンを加えて、目的物を固体として得た。460 mg, (収率: 71%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 0.85 (3H, m), 1.26 (4H, m), 1.56 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.59 (2H, m), 2.86 – 3.14 (2H, m), 4.25 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.8$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.09 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.50 (4H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.80 (4H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00 – 7.29 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{Na}$ として

計算値: C, 74.98; H, 6.88; N, 2.73.

実験値: C, 75.61; H, 6.77; N, 2.69.

【0225】実施例89

(2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-(4-ヘキシルフェニル)-2-メチル-5-[4-(フェニルメチル)オキシ]フェニル-1H-ピロール

4-ヘキシルフェニルアミンから、実施例87の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 71%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.32 (6H, m), 1.63 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.79 (2H, s), 6.05 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.26 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.73 – 7.56 (13H, m).
IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2858, 1522, 1392, 1240, 1026, 833, 760.

(2) 4-[1-(4-ヘキシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-ヘキシルフェニル)-2-メチル-5-[4-(フェニルメチル)オキシ]フェニル-1H-ピロールから、実施例87の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.30 (6H, m), 1.58 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.60 (2H, m), 6.90 – 7.25 (6H, m).
IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2857, 1514, 1395, 1261, 1172, 835, 762.

(3) (2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ヘキシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例87の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：46%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.26 (6H, m), 1.58 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.19 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.69 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.58 (2H, m), 6.89 - 7.29 (11H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2928, 2857, 1755, 1520, 1236, 1182, 1036, 833, 760.

【0226】実施例90

(2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例88の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：99%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.26 (6H, m), 1.58 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.19 (2H, m), 4.69 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.58 (2H, m), 6.89 - 7.29 (11H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2928, 2857, 1726, 1518, 1238, 1181, 1084, 833, 760.

(2) (2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-([4-[1-(4-ヘキシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸から、実施例88の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：87%

¹H-NMR (DMSO) δ: 0.85 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.56 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.59 (2H, m), 3.14-2.86 (2H, m), 4.25 (1H, dd, J = 9.2 Hz, J = 2.8 Hz), 5.94 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.09 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.50 (4H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (4H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 - 7.29 (9H, m).

元素分析値 C₃₂H₃₄NO₃Na・0.5H₂Oとして

計算値: C, 74.98; H, 6.88; N, 2.73.

実験値: C, 75.61; H, 6.77; N, 2.69.

【0227】実施例91

(2R)-2-([4-[1-(4-ヘプチルフェニル)-5-メチル-1H-ピ

ロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-(4-ヘプチルフェニル)-2-メチル-5-[4-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-1H-ピロール

4-ヘプチルフェニルアミンから、実施例87の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：66%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.32 (8H, m), 1.63 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.62 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.79 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.26 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.73 - 7.56 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2928, 2858, 1522, 1392, 1240, 1026, 833, 760.

(2) 4-[1-(4-ヘプチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-ヘプチルフェニル)-2-メチル-5-[4-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-1H-ピロールから、実施例87の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.30 (8H, m), 1.58 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.05 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.25 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.60 (2H, m), 6.90 - 7.25 (6H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2928, 2857, 1514, 1395, 1261, 1172, 835, 762.

(3) (2R)-2-([4-[1-(4-ヘプチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ヘプチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例87の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：41%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.26 (8H, m), 1.58 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.19 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.69 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.58 (2H, m), 6.89 - 7.29 (11H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2928, 2857, 1755, 1520, 1236, 1182, 1036, 833, 760.

【0228】実施例92

(2R)-2-([4-[1-(4-ヘプチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-([4-[1-(4-ヘプチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-([4-[1-(4-ヘプチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例88の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：98%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.26

(8H, m), 1.58 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.19 (2H, m), 4.69 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.58 (2H, m), 6.89 - 7.29 (11H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2928, 2857, 1726, 1518, 1238, 1181, 1084, 833, 760.

(2) (2R)-2-([4-[1-(4-ヘプチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-([4-[1-(4-ヘプチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸から、実施例88の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率：73%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ ; 0.85 (3H, m), 1.26 (8H, m), 1.56 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.59 (2H, m), 3.14-2.86 (2H, m), 4.25 (1H, dd, J = 9.2 Hz J = 2.8 Hz), 5.94 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.09 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.50 (4H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (4H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 - 7.29 (9H, m).

【0229】実施例93

(2R)-2-([4-[1-(4-オクチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-(4-オクチルフェニル)-2-メチル-5-[4-((フェニルメチル)オキシ)フェニル]-1H-ピロール
4-オクチルフェニルアミンから、実施例87の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：71%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.32 (10H, m), 1.63 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.62 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.79 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.26 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.73 - 7.56 (13H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2928, 2858, 1522, 1392, 1240, 1026, 833, 760.

(2) 4-[1-(4-オクチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

1-(4-オクチルフェニル)-2-メチル-5-[4-((フェニルメチル)オキシ)フェニル]-1H-ピロールから、実施例87の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.30 (10H, m), 1.58 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.05 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.25 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.60 (2H, m), 6.90 - 7.25 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2928, 2857, 1514, 1395, 1261, 1172, 835, 762.

(3) (2R)-2-([4-[1-(4-オクチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-オクチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例87の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：40%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.58 (2H, m), 1.26 (10H, m), 2.10 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.19 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.69 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.58 (2H, m), 6.89 - 7.29 (11H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2928, 2857, 1755, 1520, 1236, 1182, 1036, 833, 760.

【0230】実施例94

(2R)-2-([4-[1-(4-オクチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-([4-[1-(4-オクチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-([4-[1-(4-オクチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例88の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：99%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.26 (10H, m), 1.58 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.19 (2H, m), 4.69 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.58 (2H, m), 6.89 - 7.29 (11H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2928, 2857, 1726, 1518, 1238, 1181, 1084, 833, 760.

(2) (2R)-2-([4-[1-(4-オクチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-([4-[1-(4-オクチルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸から、実施例88の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率：87%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ ; 0.85 (3H, m), 1.26 (10H, m), 1.56 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.59 (2H, m), 2.86 - 3.14 (2H, m), 4.25 (1H, dd, J = 9.2 Hz J = 2.8 Hz), 5.94 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.50 (4H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (4H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 - 7.29 (9H, m).

【0231】実施例95

(2R)-2-(4-[5-メチル-1-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]-デク-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-メチル-5-[4-((フェニルメチル)オキシ)フェニル]-1-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]-デク-1-イルメチル)-1H-ピロール

アダマンチルメチルアミンから、実施例87の(1)と

同様に、目的物を油状物として得た。収率：44%
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 – 1.82 (15H, m), 2.07 (2H, s), 2.34 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.96 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.04 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.00 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.27 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.34 – 7.47 (5H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2901, 2845, 1524, 1452, 1244, 1024, 912, 835, 735.

(2) 4-[5-メチル-1-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}])デク-1-イルメチル]-1H-ピロール-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-メチル-5-[4-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-1-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}])デク-1-イルメチル]-1H-ピロールから、実施例87の(2)と同様に、目的物を油状物として得た。収率：100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 – 1.82 (15H, m), 1.80 (2H, s), 2.31 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.93 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.01 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.80 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.16 – 7.22 (2H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2905, 2849, 1524, 1450, 1223, 1101, 912, 742.

(3) (2R)-2-([4-[5-メチル-1-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}])デク-1-イルメチル]-1H-ピロール-2-イル]フェニル)オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}])デク-1-イルメチル]-1H-ピロール-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例87の(3)と同様に、目的物を油状物として得た。収率：49%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.82-1.00 (18H, m), 1.78 (2H, s), 2.30 (3H, s), 3.27 (2H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.82 (1H, t, J = 6.5 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.97 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.80 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.17 – 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2903, 2849, 1755, 1734, 1524, 1481, 1226, 1180, 1032, 837, 760.

【 0 2 3 2 】 実施例 9 6

(2R)-2-([4-[5-メチル-1-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}])デク-1-イルメチル]-1H-ピロール-2-イル]フェニル)オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-([4-[5-メチル-1-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}])デク-1-イルメチル]-1H-ピロール-2-イル]フェニル)オキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-([4-[5-メチル-1-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}])デク-1-イルメチル]-1H-ピロール-2-イル]フェニル)オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例88の

(1)と同様に、目的物を油状物として得た。収率：98%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 – 1.82 (15H, m), 1.78 (2H, s), 2.30 (3H, s), 3.27 (2H, m), 4.82 (1H, t, J = 6.5 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.97 (1H, d,

J = 3.4 Hz), 6.80 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.17 – 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2905, 2850, 1728, 1522, 1236, 1178, 1080, 837, 760.

(2) (2R)-2-([4-[5-メチル-1-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}])デク-1-イルメチル]-1H-ピロール-2-イル]フェニル)オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-([4-[5-メチル-1-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}])デク-1-イルメチル]-1H-ピロール-2-イル]フェニル)オキシ)-3-フェニルプロパン酸から、実施例88の(2)と同様に、目的物を固体として得た。収率：95%

¹H-NMR (DMSO) δ: 1.00 – 1.78 (15H, m), 2.00 (3H, s), 2.86 – 3.14 (2H, m), 4.31 (1H, dd, J = 9.2 Hz, J = 2.8 Hz), 5.78 (2H, s), 6.74 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 – 7.31 (7H, m).

元素分析値 C₃₁H₃₄NO₃Na-1.5H₂Oとして

計算値: C, 71.79; H, 7.19; N, 2.70.

実験値: C, 71.94; H, 7.16; N, 2.55.

【 0 2 3 3 】 実施例 9 7

(2R)-2-([4-[1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチル-5-[4-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-1H-ピロール 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミンから、実施例87の(1)と同様に、目的物を油状物として得た。収率：44%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (3H, s), 3.39 (4H, m), 5.12 (2H, s), 5.96 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.04 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.00 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.34 – 7.47 (5H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2901, 2845, 1524, 1452, 1244, 1024, 912, 835, 735.

(2) 4-[1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-5-メチル-1H-ピロール-1H-ピロール-2-イル]フェノール 1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチル-5-[4-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-1H-ピロールから、実施例87の(2)と同様に、目的物を油状物として得た。収率：100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.24 (3H, s), 3.39 (4H, m), 5.21 (1H, m), 5.98 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.19 – 7.29 (6H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2928, 1526, 1485, 1388, 1261, 1170, 839, 745.

(3) (2R)-2-([4-[1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-5-メチル-1H-ピロール-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施

例87の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:40%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.20 (3H, m), 2.22 (3H, s), 3.23 - 3.39 (4H, m), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.77 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 5.18 (1H, m), 5.98 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.19 - 7.34 (11H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2978, 1753, 1522, 1483, 1389, 1238, 1030, 837, 747.

【0234】実施例98

(2R)-2-([4-[1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2イル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-([4-[1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2イル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-([4-[1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2イル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例88の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:97%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.22 (3H, s), 3.23 - 3.39 (4H, m), 4.77 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.18 (1H, m), 5.98 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.19 - 7.34 (11H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3030, 2928, 1725, 1521, 1238, 912, 745.

(2) (2R)-2-([4-[1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2イル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-([4-[1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2イル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェニル]オキシ)-3-フェニルプロパン酸から、実施例88の(1)と同様にして、目的物を固体として得た。収率:92%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ ; 2.00 (3H, s), 3.14-2.86 (2H, m), 4.31 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz $J = 2.8$ Hz), 5.78 (2H, s), 6.74 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.05 - 7.31 (7H, m).

【0235】実施例99

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4-ベンチルフェニルベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム (3.95 g, 104 mmol) のTHF (50 ml) 溶液に4-ベンチル安息香酸 (10.0 g, 52 mmol) のTHF (200 ml) 溶液を0℃で加え、3時間還流した。反応混合物を0℃に冷却後、水 (10 ml) を注意深く反応混合物に加え、さらに1N水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えた。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。8.76 g, (収率94%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, $J = 6.2$ Hz), 1.35 (4H, m), 1.56 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.

64 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2930, 1458, 1202, 1016, 742.

(2) メシル酸 4-ベンチルフェニルメチル

4-ベンチルフェニルベンジルアルコール (8.76 g, 49.0 mmol) とトリエチルアミン (7.7 ml, 55 mmol) のTHF (100 ml) 溶液にメシルクロリド (3.95 ml, 51 mmol) を0℃で加え、室温で30分攪拌した。反応混合物を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮して、目的物を油状物として得た。13.8 g, (収率100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, m), 1.35 (4H, m), 1.56 (2H, m), 2.86 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.26 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2932, 1354, 1175, 925, 820.

(3) 2-(4-ベンチルフェニルメチル)-1H-イソインドール-1,3-(2H)-ジオン

メシル酸 4-ベンチルフェニルメチル (6.97 g, 27.2 mmol) とフタルイミドカリウム (5.03 g, 27.2 mmol) のDMF (40 ml) 溶液を80℃で3時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5:1) で精製して、目的物を結晶として得た。7.03 g, (収率84%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, m), 1.26 (4H, m), 1.61 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.81 (2H, s), 7.11 - 7.36 (4H, m), 7.64 - 7.85 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2928, 1712, 1392, 1348, 1101, 937, 715.

【0236】(4) 4-ベンチルフェニルメチルアミン

2-(4-ベンチルフェニルメチル)-1H-イソインドール-1,3-(2H)-ジオン (7.03 g, 23 mmol) とヒドラジン-水合物

(1.7 ml, 35 mmol) のエタノール (100 ml) 溶液3時間還流した。反応混合物を5N水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、目的物を油状物として得た。4.02 g, (収率99%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, m), 1.26 (4H, m), 1.56 (2H, m), 2.17 (2H, s), 2.58 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.02 (2H, s), 7.15 (4H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2928, 1485, 1310, 1019, 818, 744.

(5) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルプロピル)-1H-ピロール

4-ベンチルフェニルメチルアミン (2.0 g, 11.3 mmol) と1-(4-ベンジルオキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン (3.2 g, 11.2 mmol) とp-トルエンスルホン酸-水合物 (100 mg) のトルエン溶液 (30 ml) を12時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマ

トグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1）で精製し、目的物を油状物として得た。3.09 g, (収率65%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, m), 1.29 (4H, m), 1.57 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.56 (2H, t, J = 3.2 Hz), 5.04 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.14 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.81 – 7.56 (13H, m). IR (KBr) cm⁻¹; 2928, 2857, 1528, 1454, 1240, 1020, 835, 750.

(6) 4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジロキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルプロピル)-1H-ピロール (3.09 g, 7.3 mmol) のエタノール (200 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (400 mg) を加え、水素雰囲気下撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。2.45 g, (収率100%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.89 (3H, m), 1.28 (4H, m), 1.58 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.56 (2H, t, J = 3.2 Hz), 3.89 (1H, s), 5.04 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.15 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.72 – 6.84 (4H, m), 7.07 – 7.26 (4H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2930, 2857, 1526, 1400, 1259, 1020, 839, 760.

(7) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール (1.5 g, 4.5 mmol)、(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.3 g, 6.75 mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.7 g, 6.75 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.8 g, 6.75 mmol) のトルエン (7 ml) 溶液を80 °Cで12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1）で精製して、目的物を油状物として得た。1.12 g, (収率49%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, m), 1.26 (7H, m), 1.58 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.56 (2H, t, J = 3.2 Hz), 3.22 (2H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.75 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.01 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.11 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.74 – 6.81 (4H, m), 7.07 – 7.30 (9H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2930, 2857, 1755, 1523, 1238, 1182, 1030, 837, 760.

【0237】実施例100

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルプロ

ピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.12 g, 2.20 mmol) のTHF (20 ml) とメタノール (10 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (6.6 ml, 6.6 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を1N 塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、目的物を油状物として得た。1.00 g, (収率94%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, m), 1.26 (4H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 3.2 Hz), 2.56 (2H, t, J = 3.2 Hz), 3.27 (2H, m), 3.86–4.00 (4H, m), 4.81 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.70 – 6.87 (6H, m), 7.19 – 7.34 (7H, m).

(2) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルフェニルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (1.00 g, 2.08 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液に1N 水酸化ナトリウム-エタノール溶液 (2.04 ml, 2.04 mmol) を加え、濃縮した。残さにヘキサンを加えて、目的物を固体として得た。730 mg, (収率70%)

¹H-NMR (DMSO) δ; 0.84 (3H, m), 1.25 (4H, m), 1.52 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.50 (2H, m), 3.14–2.86 (2H, m), 4.25 (1H, dd, J = 9.2 Hz, J = 2.8 Hz), 5.03 (2H, s), 5.87 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.94 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.70 (4H, t, J = 9.2 Hz), 7.00 – 7.29 (9H, m).

元素分析値 C₃₂H₃₄NO₃Na・0.5H₂Oとして

計算値: C, 74.98; H, 6.88; N, 2.73.

実験値: C, 75.27; H, 6.54; N, 2.56.

【0238】実施例101

(2R)-2-[4-[1-(4-ヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4-ヘキシルフェニルメチルアルコール

4-ヘキシル安息香酸から、実施例99の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, t, J = 6.2 Hz), 1.35 (6H, m), 1.60 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.64 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹; 2928, 1458, 1201, 1012, 810.

(2) メシル酸 3-(4-ヘキシルフェニル)プロピル

4-ヘキシルフェニルメチルアルコールから、実施例99

の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.60 (2H, m), 2.93 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.20 – 7.35 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2857, 1466, 1354, 1174, 928, 824.

(3) 2-(4-ヘキシルフェニルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

メシル酸 3-(4-ヘキシルフェニル)プロピルから、実施例99の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:98%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.56 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.00 (2H, s), 7.10 – 7.34 (4H, m), 7.66 – 7.85 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2855, 1717, 1458, 1392, 1346, 1082, 937, 715.

【0239】(4) 3-(4-ヘキシルフェニル)メチルアミン 2-(4-ヘキシルフェニルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンから、実施例99の(4)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.28 (6H, m), 1.55 (2H, m), 1.99 (2H, s), 2.58 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.81 (2H, s), 7.12 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2926, 2854, 1483, 1371, 1309, 1019, 818.

(5) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-ヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール

3-(4-ヘキシルフェニル)メチルアミンから、実施例99の(5)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:66%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.58 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 5.04 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.00 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.14 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.80 – 7.44 (13H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2854, 1523, 1242, 912, 743.

(6) 4-[1-(4-ヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-ヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロールから、実施例99の(6)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.58 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 3.75 (1H, s), 5.04 (2H, s), 6.01 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.13 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.70 – 6.83 (4H, m), 7.07 – 7.26 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2857, 1525, 1261, 840, 760.

(7) (2R)-2-[4-[1-(4-ヘキシルフェニルメチル)-5-メ

チル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例99の(7)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:41%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (9H, m), 1.57 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 3.23 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.01 (2H, s), 5.99 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.11 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.73 – 7.06 (4H, m), 7.10 – 7.30 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2855, 1753, 1523, 1238, 1182, 1028, 837, 758.

【0240】実施例102

(2R)-2-[4-[1-(4-ヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[1-(4-ヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[1-(4-ヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例100の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:99%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.58 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J = 3.2$ Hz), 3.25 (2H, m), 4.80 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.02 (2H, s), 5.99 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.11 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.75 – 6.81 (4H, m), 7.07 – 7.30 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2930, 2856, 1728, 1524, 1238, 912, 748.

(2) (2R)-2-[4-[1-(4-ヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[1-(4-ヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸から、実施例100の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率:77%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 0.84 (3H, m), 1.25 (6H, m), 1.51 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.87 – 3.15 (2H, m), 4.25 (1H, dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 3.2$ Hz), 5.03 (2H, s), 5.87 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.75 (4H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.04 – 7.29 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{Na} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 75.26; H, 7.08; N, 2.66.

実験値: C, 75.01; H, 6.74; N, 2.44.

【0241】実施例103

(2R)-2-[4-[1-(4-シクロヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロ

ロバン酸 エチル

(1) 4-シクロヘキシルフェニルメチルアルコール

4-シクロヘキシル安息香酸から、実施例99の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:100%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 – 1.89 (10H, m), 2.54 (1H, m), 4.65 (2H, s), 7.19 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 2926, 2851, 1449, 1001, 800.

(2) メシル酸 3-(4-シクロヘキシルフェニル)メチル 4-シクロヘキシルフェニルメチルアルコールから、実施例99の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:100%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 – 1.89 (10H, m), 2.54 (1H, m), 2.93 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.20 – 7.35 (4H, m).IR (KBr) cm^{-1} : 3025, 2924, 2851, 1449, 1354, 1175, 929, 816.

(3) 2-(4-シクロヘキシルフェニルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

メシル酸 3-(4-シクロヘキシルフェニル)メチルから、実施例99の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:96%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 – 1.83 (10H, m), 2.45 (1H, m), 4.01 (2H, s), 7.13 – 7.65 (4H, m), 7.67 – 7.88 (4H, m).IR (KBr) cm^{-1} : 3057, 2926, 2851, 1717, 1392, 1346, 1084 939, 716.

【0242】(4) 3-(4-シクロヘキシルフェニル)メチル アミン

2-(4-シクロヘキシルフェニルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンから、実施例99の(4)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:88%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (5H, m), 1.77 (5H, m), 2.13 (2H, s), 2.48 (1H, m), 3.81 (2H, s), 7.21 (4H, m).IR (KBr) cm^{-1} : 2922, 2851, 1448, 1383, 1319, 912, 825, 743.

(5) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-シクロヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール

3-(4-シクロヘキシルフェニル)メチルアミンから、実施例99の(5)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:60%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 – 1.83 (10H, m), 2.13 (3H, s), 2.46 (1H, m), 5.04 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.00 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.14 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.81 – 7.44 (13H, m).IR (KBr) cm^{-1} : 2924, 2851, 1522, 1242, 1020, 835, 733.

(6) 4-[1-(4-シクロヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-シクロヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロールから、実施例99の(6)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:100%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 – 1.49 (5H, m), 1.71 – 1.86 (5H, m), 2.12 (3H, s), 2.45 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.01 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.13 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.73 – 6.84 (4H, m), 7.10 – 7.18 (4H, m).IR (KBr) cm^{-1} : 2926, 2851, 1524, 1446, 1260, 1171, 840, 762.

(7) (2R)-2-[4-[1-(4-シクロヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-シクロヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例99の(7)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:40%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 – 1.85 (13H, m), 2.11 (3H, s), 2.45 (1H, m), 3.23 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.01 (2H, s), 5.99 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.11 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.73 – 7.08 (4H, m), 7.12 – 7.30 (9H, m).IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2851, 1755, 1521, 1280, 1181, 1030, 837, 760.

【0243】実施例104

(2R)-2-[4-[1-(4-シクロヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[1-(4-シクロヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[1-(4-シクロヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例100の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:95%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 – 1.88 (10H, m), 2.11 (3H, s), 2.46 (1H, m), 3.25 (2H, m), 4.80 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.01 (2H, s), 5.99 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.11 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.75 – 6.82 (4H, m), 7.09 – 7.29 (9H, m).IR (KBr) cm^{-1} : 2926, 2851, 1726, 1522, 1236, 912, 743.

(2) (2R)-2-[4-[1-(4-シクロヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[1-(4-シクロヘキシルフェニルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸から、実施例100の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率:96%

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.33 (5H, m), 1.73 (5H, m), 2.03 (3H, s), 2.42 (1H, m), 2.87 – 3.15 (2H, m), 4.25

(1H, dd, J = 9.2 Hz J = 3.0 Hz), 5.03 (2H, s), 5.87 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.94 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.75 (4H, t, J = 8.6 Hz), 7.01 - 7.29 (9H, m).

元素分析値 $C_{33}H_{34}NO_3Na \cdot H_2O$ として

計算値: C, 74.27; H, 6.80; N, 2.62.

実験値: C, 74.02; H, 6.74; N, 2.42.

【0244】実施例105

(2R)-2-{4-[1-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1,1'-ビフェニル-4-メチルアルコール

4-フェニル安息香酸から、実施例99の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.22 - 1.89 (10H, m), 2.54 (1H, m), 4.65 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.0 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 2926, 2851, 1449, 1001, 800.

(2) メシル酸 1,1'-ビフェニル-4-メチル

1,1'-ビフェニル-4-メチルアルコールから、実施例99の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。

収率: 100%

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.22 - 1.89 (10H, m), 2.54 (1H, m), 2.93 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.20 - 7.35 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3025, 2924, 2851, 1449, 1354, 1175, 929, 816.

(3) 2-(1,1'-ビフェニル-4-メチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

メシル酸 1,1'-ビフェニル-4-メチルから、実施例99の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。

収率: 96%

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.22 - 1.83 (10H, m), 2.45 (1H, m), 4.01 (2H, s), 7.13 - 7.65 (4H, m), 7.67 - 7.88 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3057, 2926, 2851, 1717, 1392, 1346, 1084, 939, 716.

【0245】(4) 3-(1,1'-ビフェニル-4-メチル)メチルアミン

2-(1,1'-ビフェニル-4-メチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンから、実施例99の(4)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 88%

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.48 (5H, m), 1.77 (5H, m), 2.13 (2H, s), 2.48 (1H, m), 3.81 (2H, s), 7.21 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2922, 2851, 1448, 1383, 1319, 912, 825, 743.

(5) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(1,1'-ビフェニル-4-メチル)-5-メチル-1H-ピロール

3-(1,1'-ビフェニル-4-メチル)メチルアミンから、実施例99の(5)と同様にして、目的物を油状物として

得た。収率: 60%

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.21 - 1.83 (10H, m), 2.13 (3H, s), 2.46 (1H, m), 5.04 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.14 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.81 - 7.44 (13H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2924, 2851, 1522, 1242, 1020, 835, 733.

(6) 4-[1-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(1,1'-ビフェニル-4-メチル)-5-メチル-1H-ピロールから、実施例99の

(6)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.33 - 1.49 (5H, m), 1.86 - 1.71 (5H, m), 2.12 (3H, s), 2.45 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.13 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.73 - 6.84 (4H, m), 7.10 - 7.18 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2926, 2851, 1524, 1446, 1260, 1171, 840, 762.

(7) (2R)-2-{4-[1-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例99の(7)

と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 40%

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.61 - 1.85 (13H, m), 2.11 (3H, s), 2.45 (1H, m), 3.23 (2H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.74 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.01 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.11 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.73 - 7.08 (4H, m), 7.12 - 7.30 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 2851, 1755, 1521, 1280, 1181, 1030, 837, 760.

【0246】実施例106

(2R)-2-{4-[1-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-{4-[1-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-{4-[1-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例100の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 95%

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24 - 1.88 (10H, m), 2.11 (3H, s), 2.46 (1H, m), 3.25 (2H, m), 4.80 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.01 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.11 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.75 - 6.82 (4H, m), 7.09 - 7.29 (9H, m). IR (KBr) cm^{-1} : 2926, 2851, 1726, 1522, 1236, 912, 743.

(2) (2R)-2-{4-[1-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-

5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-(4-([1-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸から、実施例100の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率:96%

¹H-NMR (DMSO) δ; 2.07 (3H, s), 2.87 – 3.15 (2H, m), 4.30 (1H, dd, J = 9.2 Hz, J = 3.0 Hz), 5.12 (2H, s), 5.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.98 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.70 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.04 – 7.44 (10H, m), 7.61 (4H, t, J = 7.8 Hz).

元素分析値 C₃₃H₂₈NO₃Na·1.5H₂Oとして

計算値: C, 73.86; H, 5.82; N, 2.61.

実験値: C, 74.15; H, 6.06; N, 2.39.

【0247】実施例107

(2R)-2-(4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノフェニルメチル])-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4-アミノベンジルアミノ- ϵ -ブチルカーバメート炭酸ジ- ϵ -ブチル (113 ml, 495 mmol) を4-アミノベンジルアミン (60.4 g, 495 mmol) のTHF (300 ml) 溶液に0℃にて滴下した。混合液を室温で1時間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的物をエタノール-エーテルから再結晶した。固体 110 g, (収率99%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.35 (9H, s), 3.90 (2H, s), 4.91 (2H, s), 6.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.16 (1H, s).

(2) 4-[ヘプチリルアミノ]ベンジルアミノ- ϵ -ブチルカーバメート

ヘプタノイルクロリド (25g, 168 mmol) を4-アミノベンジルアミノ- ϵ -ブチルカーバメート (35.5 g, 160 mmol) のTHF (500 ml) 溶液に0℃にて滴下した。混合液を室温で1時間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的物をエタノール-エーテルから再結晶した。固体 41.8 g, (収率78%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.89 (3H, m), 1.35 (17H, m), 2.32 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.25 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.2 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz).

(3) 4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノ]ベンジルアミノ- ϵ -ブチルカーバメート

4-[ヘプチリルアミノ]ベンジルアミノ- ϵ -ブチルカーバメート (5.0 g, 15 mmol) のTHF (60 ml) とDMF (60 ml) の溶液に水素化ナトリウム (600 mg, 15 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、シクロヘキシルメチルブ

ロミド (2.1 ml, 15 mmol) を加え80℃で24時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 7:1) で精製して、目的物を油状物として得た。580 mg, (収率9%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.01 – 2.00 (33H, m), 2.03 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.54 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.37–4.15 (2H, dd, J = 33.6 Hz, J = 6.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz).

【0248】(4) 4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノ]ベンジルアミン

4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノ]ベンジルアミノ- ϵ -ブチルカーバメート (580 mg, 1.36 mmol) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 ml, 40 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して、目的物を固体として得た。540 mg, (収率100%)

¹H-NMR (DMSO) δ; 0.78 – 1.60 (21H, m), 1.96 (1H, m), 2.56 (2H, m), 3.52 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.04 (2H, d, J = 5.2 Hz), 7.30 – 7.64 (4H, m), 8.57 (2H, s).

(5) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノフェニルメチル]]-1H-ピロール

4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノ]ベンジルアミン (540 mg, 1.47 mmol) と1-(4-ベンジルオキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン (410 mg, 1.45 mmol) とp-トルエンスルホン酸-水合物 (50 mg) のトルエン溶液 (10 ml) を12時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1) で精製して、目的物を油状物として得た。370 mg, (収率44%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.79 – 1.67 (22H, m), 1.96 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.16 (3H, s), 3.52 (2H, d, J = 7.4 Hz), 5.05 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.15 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.89 – 7.44 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2924, 2853, 1659, 1524, 1396, 1242, 1020, 835, 758.

(6) 4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノフェニルメチル])-1H-ピロール-2-イル]フェノール2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノフェニルメチル]]-1H-ピロール (370 mg, 0.64 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (40 mg) を加え、水素雰囲気下攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。310 mg, (収率100%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.98 – 1.66 (22H, m), 1.97 (2

H, t, J = 8.0 Hz), 2.17 (3H, s), 3.53 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.10 (2H, s), 6.02 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.14 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.78 - 7.28 (8H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2926, 2853, 1634, 1512, 1448, 1402, 1269, 839, 758.

(7) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)]フェノール (300 mg, 0.62 mmol)、(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (180 mg, 0.925 mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (234 mg, 0.925 mmol)、トリフェニルホスフィン (243 mg, 0.925 mmol)のトルエン (1 ml) 溶液を80 °Cで12時間撹拌した。混合液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。117 mg, (収率28%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 - 1.66 (25H, m), 1.96 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.14 (3H, s), 3.22 (2H, m), 3.53 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.76 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.07 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.13 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.75 - 7.30 (13H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2926, 1753, 1657, 1523, 1398, 1240, 1182, 1030, 912, 837, 743.

【0249】実施例108

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (117 mg, 0.18 mmol)のTHF (2 ml) とメタノール (1 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (0.6 ml, 0.6 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を1N 塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、目的物を油状物として得た。111 mg, (収率97%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 - 1.66 (22H, m), 1.96 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.14 (3H, s), 3.22 (2H, m), 3.53 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.76 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.07 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.13 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.75 - 7.30 (13H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2926, 2853, 1743, 1615, 1523, 1450, 1242, 1180, 1082, 835, 758.

(2) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(シクロヘキシル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (111 mg, 0.17 mmol)のエタノール (1 ml) 溶液に1N 水酸化ナトリウム-エタノール溶液 (0.165 ml, 0.165 mmol) を加え、濃縮した。残さにイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た。79 mg, (収率71%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 0.75 - 1.36 (18H, m), 1.58 (4H, m), 1.88 (2H, m), 2.05 (3H, s), 3.15-2.88 (2H, m), 3.45 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.35 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.89 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.95 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.69 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.14 - 7.29 (7H, m).

元素分析値 $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 72.01; H, 7.66; N, 4.10.

実験値: C, 72.22; H, 7.39; N, 3.86.

【0250】実施例109

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(プロピル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4-アミノベンジルアミノ- α -ブチルカーバメート炭酸ジ- α -ブチル (113 ml, 495 mmol) を4-アミノベンジルアミン (60.4 g, 495 mmol) のTHF (300 ml) 溶液に0 °Cにて滴下した。混合液を室温で1時間撹拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的物をエタノール-エーテルから再結晶した。固体 110 g, (収率99%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s), 3.90 (2H, s), 4.91 (2H, s), 6.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.16 (1H, s).

(2) 4-[ヘプチリルアミノ]ベンジルアミノ- α -ブチルカーバメート

ヘプタノイルクロリド (25g, 168 mmol) を4-アミノベンジルアミノ- α -ブチルカーバメート (35.5 g, 160 mmol) のTHF (500 ml) 溶液に0 °Cにて滴下した。混合液を室温で1時間撹拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的物をエタノール-エーテルから再結晶した。固体 41.8 g, (収率78%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, m), 1.35 (17H, m), 2.32 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.25 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.2 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (2H, d,

J = 8.4 Hz).

(3) 4-[ヘプチリル(プロピル)アミノ]ベンジルアミノ-*t*-ブチルカーバメート

4-[ヘプチリルアミノ]ベンジルアミノ-*t*-ブチルカーバメート (5.0 g, 15 mmol) のTHF (60 ml) とDMF (60 ml) の溶液に水素化ナトリウム (532 mg, 13.3 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、ヨードプロパン (1.3 ml, 13.2 mmol) を加え80 °Cで24時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 7 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。2.68 g, (収率54%)
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89 (6H, m), 1.19 (6H, m), 1.50 (13H, m), 2.03 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.61 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.92 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz).

【0251】(4) 4-[ヘプチリル(プロピル)アミノ]ベンジルアミン

4-[ヘプチリル(プロピル)アミノ]ベンジルアミノ-*t*-ブチルカーバメート (2.68 g, 7.1 mmol) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に4N 塩化水素 酢酸エチル 溶液 (40 ml, 160 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、8N NaOH水溶液を pH14になるまで注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的物を油状物として得た。2.2 g, (収率100%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89 (6H, m), 1.23 - 1.49 (8H, m), 1.73 (2H, s), 2.05 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.63 (2H, m), 3.92 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz).

(5) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-(ヘプチリル(プロピル)アミノフェニルメチル)]-1H-ピロール

4-[ヘプチリル(プロピル)アミノ]フェニルメチルアミン (1.96 g, 7.1 mmol) と1-(4-ベンジルオキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン (1.98 g, 7.02 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (200 mg) のトルエン溶液 (40 ml) を12時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、目的物を油状物として得た。2.55 g, (収率69%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89 (6H, m), 1.23 - 1.49 (6H, m), 1.73 (4H, s), 2.00 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.16 (3H, s), 3.61 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.15 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.89 - 7.40 (13H, m).

(6) 4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(プロピル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(プロピル)アミノ]-1H-ピロール (2.55 g, 4.9 mmol) のエタノール (50 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (250 mg) を加え、水素雰囲気下攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。2.2 g, (収率100%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (6H, m), 1.26 (6H, m), 1.50 (4H, m), 1.98 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.15 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.10 (2H, s), 6.02 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.14 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.78 - 7.00 (4H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz).

(7) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(プロピル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(プロピル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)]フェノール (2.1 g, 4.9 mmol)、(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.43 g, 7.35 mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.86 g, 7.35 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.93 g, 7.35 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液を80 °Cで12時間攪拌した。混合液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.44 g, (収率48%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (6H, m), 1.26 (7H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (4H, m), 2.14 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.57 - 3.78 (4H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.76 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.07 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.13 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.75 - 7.28 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2928, 1775, 1658, 1523, 1398, 1238, 1082, 835, 758.

【0252】実施例110

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(プロピル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(プロピル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(プロピル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (2.15 g, 3.38 mmol) のTHF (30 ml) とメタノール (15 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (10.1 ml, 10.1 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を1N 塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し

て、目的物を油状物として得た。2.03 g, (収率98%)
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (6H, m), 1.26 (4H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (4H, m), 2.14 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.57 – 3.78 (4H, m), 4.76 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.07 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.13 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.75 – 7.28 (13H, m).
 IR (KBr) cm⁻¹: 2930, 1732, 1616, 1523, 1240, 1082, 835, 700.

(2) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(プロピル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(プロピル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (2.0 g, 3.29 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液に1N 水酸化ナトリウム-エタノール溶液 (3 ml, 3.0 mmol) を加え、濃縮した。残さにイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た。977 mg, (収率75%)

¹H-NMR (DMSO) δ: 0.78 (6H, m), 1.08 (6H, m), 1.33 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.85 – 3.14 (4H, m), 3.51 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.24 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.10 (2H, s), 5.89 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.97 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 – 7.23 (7H, m).

【0253】実施例111

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(ベンチル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4-[ヘプチリル(ベンチル)アミノ]ベンジルアミノ-*t*-ブチルカーバメート

ヨードペンタンから、実施例109の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 94%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89 (6H, m), 1.19 (10H, m), 1.50 (13H, m), 2.03 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.61 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.92 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz).

(2) 4-[ヘプチリル(ベンチル)アミノ]ベンジルアミノ-*t*-ブチルカーバメートから、実施例109の(4)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89 (6H, m), 1.23 – 1.49 (12H, m), 1.73 (2H, s), 2.05 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.63 (2H, m), 3.92 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2926, 1651, 1404, 1263, 1140, 845, 727.

(3) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(ベンチル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール

4-[ヘプチリル(ベンチル)アミノ]ベンジルアミンから、実施例109の(5)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 72%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89 (6H, m), 1.23 – 1.49 (10H, m), 1.73 (4H, s), 2.00 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.16 (3H, s), 3.61 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.15 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.89 – 7.40 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2930, 1655, 1523, 1242, 1020, 835, 758.

【0254】(4) 4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(ベンチル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(ベンチル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロールから、実施例109の(6)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (6H, m), 1.26 (10H, m), 1.50 (4H, m), 1.98 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.15 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.10 (2H, s), 6.02 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.14 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.78 – 7.00 (4H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2928, 1633, 1512, 1269, 1020, 839, 760.

(5) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(ベンチル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(ベンチル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノールから、実施例109の(7)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 59%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (6H, m), 1.26 (11H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (4H, m), 2.14 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.57 – 3.78 (4H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.76 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.07 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.13 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.75 – 7.28 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2928, 1738, 1658, 1512, 1398, 1240, 1097, 837, 700.

【0255】実施例112

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(ベンチル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(ベンチル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(ベンチル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例110の

(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：98%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (6H, m), 1.26 (8H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (4H, m), 2.14 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.57-3.78 (4H, m), 4.76 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.07 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.13 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.75-7.28 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2930, 1732, 1616, 1523, 1240, 1082, 835, 700.

(2) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(ベンチル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリル(ベンチル)アミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸から、実施例110の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率：72%

¹H-NMR (DMSO) δ; 0.78 (6H, m), 1.08 (10H, m), 1.33 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.85 - 3.14 (4H, m), 3.51 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.24 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.10 (2H, s), 5.89 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.97 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 - 7.23 (7H, m).

【0256】実施例113

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリルアミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4-[ヘプチリルアミノ]ベンジルアミン

4-[ヘプタノイルアミド]ベンジルアミノ-ε-ブチルカーバメート (3.5 g, 10.5mmol) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に4N 塩化水素-酢酸エチル 溶液 (20 ml, 80 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、8N水酸化ナトリウム水溶液を pH 14になるまで注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、目的物を油状物として得た。 2.47 g. (収率100%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.89 (3H, m), 1.35 (6H, m), 1.67 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.32 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.82 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz).

(2) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-[ヘプチリルアミノフェニルメチル]-1H-ピロール-4-[ヘプチリルアミノ]ベンジルアミンから、実施例109の(5)と同様にして、目的物を油状物として得た。

収率：50%

油状物 1.75 g, (50%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.89 (3H, m), 1.23-1.49 (4H, m), 1.73 (4H, s), 2.00 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.16 (3H, s), 3.61 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.15 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.89-7.40 (1

3H, m).

(3) 4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリルアミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-[ヘプチリルアミノフェニルメチル]-1H-ピロールから、実施例109の(6)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, m), 1.26 (6H, m), 1.98 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.12 (3H, s), 2.37 (2H, t, J = 7.4 Hz), 5.02 (2H, s), 6.02 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.14 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.72 - 6.88 (4H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz).

(4) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリルアミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリルアミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノールから、実施例109の(7)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：33%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, m), 1.26 (9H, m), 1.51 (2H, m), 2.01 (3H, s), 3.14 (2H, m), 3.61-3.78 (4H, m), 4.08 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.65 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.91 (2H, s), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.02 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.64 - 7.35 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2928, 1738, 1621, 1522, 1238, 1082, 835, 758.

【0257】実施例114

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリルアミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリルアミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリルアミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノールから、実施例110の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：93%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (6H, m), 1.26 (4H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (4H, m), 2.14 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.57-3.78 (4H, m), 4.76 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.07 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.13 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.75-7.28 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2930, 1732, 1616, 1523, 1240, 1082, 835, 700.

(2) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリルアミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-[ヘプチリルアミノフェニルメチル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸から、実施例110の(2)と同様にして、

目的物を固体として得た。収率：95%

¹H-NMR (DMSO) δ : 0.78 (3H, m), 1.08 (4H, m), 1.33 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.85-3.14 (4H, m), 4.24 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.10 (2H, s), 5.89 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.97 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14-7.23 (7H, m), 9.95 (1H, s).

【0258】実施例115

(2R)-2-(4-{[2-(4-ブロモフェニル)-1H-インドール-1-イル]メチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 1-(4-ブロモフェニル)-1-エタノン N-フェニルヒドラゾン

p-ブロモアセトフェノン (5.00 g, 25.1 mmol), フェニルヒドラゾン (2.71 g, 25.1 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (358 mg, 1.88 mmol) のトルエン溶液 (100 ml) を12時間加熱回流後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さにヘキサンを加え、目的物を固体としてろ取した。6.68 g (収率：92.0%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.21 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.86 - 6.93 (1H, m), 7.15 - 7.36 (5H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 1603, 1485, 1252, 1152, 1080, 1007, 829, 812, 754, 694.

(2) 2-(4-ブロモフェニル)-1H-インドール

1-(4-ブロモフェニル)-1-エタノン N-フェニルヒドラゾン (6.50 g, 22.5 mmol) とポリリン酸 (40 g) の混合物を 190 °C で10 分間攪拌した後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (400 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さにヘキサンを加え、目的物を固体としてろ取した。5.76 g (収率：94.1%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.82 (1H, s), 7.09 - 7.65 (8H, m), 8.30 (1H, bs).

IR (KBr) cm⁻¹: 3432, 1432, 1348, 1300, 1007, 829, 793, 748.

(3) 2-(4-ブロモフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール

2-(4-ブロモフェニル)-1H-インドール (2.00 g, 7.35 mmol) のトルエン (16 ml) 溶液に 50% 水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml), 硫酸水素 テトラ n-ブチルアンモニウム (126 mg, 0.372 mmol) と p-メトキシベンジルクロリド (1.49 ml, 11.0 mmol) を加え、室温で3 時間攪拌した。混合液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=30：1) で精製し

て、目的物を固体として得た。670 mg (収率：23.3%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.77 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 - 7.69 (8H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 1613, 1512, 1460, 1346, 1248, 1175, 1011, 831, 789, 752, 737.

【0259】(4) 4-{[2-(4-ブロモフェニル)-1H-インドール-1-イル]メチル}フェノール

2-(4-ブロモフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール (640 mg, 1.63 mmol) の塩化メチレン溶液 (40 ml) に 0 °C で三臭化ホウ素 (0.617 ml, 6.53 mmol) を加え、0 °C で 1 時間攪拌した後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、目的物を油状物として得た。

610 mg (収率：98.9%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.90 (1H, s), 5.27 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 - 7.69 (8H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 3299, 1615, 1514, 1346, 1240, 1173, 1011, 829, 789, 748, 735.

(5) (2R)-2-(4-{[2-(4-ブロモフェニル)-1H-インドール-1-イル]メチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-{[2-(4-ブロモフェニル)-1H-インドール-1-イル]メチル}フェノール (600 mg, 1.59 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (617 mg, 3.17 mmol), トリフェニルホスフィン (831 mg, 3.17 mmol) のトルエン溶液 (6 ml) に 1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン (799 mg, 3.17 mmol) を加え、80 °C で12時間攪拌し、水に注いだ。混合液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=30：1) で精製して、目的物を油状物として得た。650 mg (収率：73.7%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.19 - 3.23 (2H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.68 - 4.75 (1H, m), 5.24 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 - 7.73 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 1753, 1510, 1460, 1346, 1240, 1178, 1073, 1011, 831, 748, 700.

$[\alpha]_D^{25}$ 10.2° (c 0.700, クロロホルム)

【0260】実施例116

(2R)-2-(4-{[2-(4-ブロモフェニル)-1H-インドール-1-イル]メチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-{[2-(4-ブロモフェニル)-1H-インドール-1-イル]メチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル (630 mg, 1.14 mmol) の THF (8 ml) と メタノール (4 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (3.41 ml,

3.41mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去して、目的物を油状物として得た。550 mg (収率: 91.7%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.25 (2H, m), 4.75 – 4.81 (1H, m), 5.24 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.08 – 7.67 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 3031, 1732, 1508, 1456, 1238, 1177, 831, 789, 735, 700.

[α]_D²⁷ 7.87° (c 1.20, クロロホルム)

実施例 117

(2R)-2-(4-(1-(4-ブロモフェネチル)-4-(デシルアミノカルボニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-アセチル-4-(4-メトキシフェニル)-4-オキソブタン酸 エチル

アセト酢酸エチル (14.2 g, 109 mmol) とナトリウムエトキシド (7.43 g, 109 mmol) のエタノール溶液 (200 ml) に、氷冷下、4-メトキシフェニル プロミド (25.0 g, 109 mmol) を少量ずつ加えた。混合液を室温で4時間攪拌した後、不溶物をろ去し、溶媒を減圧下留去して、目的物を油状物として得た。29.4 g (収率: 97.0 %)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.44 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J = 6.0, 18.2 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 8.0, 18.2 Hz), 3.85 – 4.00 (4H, m), 4.22 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 1740, 1717, 1674, 1601, 1262, 1171, 1028, 835.

(2) 1-(4-ブロモフェネチル)-5-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 エチル

2-アセチル-4-(4-メトキシフェニル)-4-オキソブタン酸 エチル (13.9 g, 50.0 mmol), 2-(4-ブロモフェニル)エチルアミン (10.0 g, 50.0 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (714 mg, 3.75 mmol) の トルエン溶液 (100 ml) を12時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 7: 1) で精製して、目的物を固体として得た。15.0 g (収率: 67.9%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.52 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.86 (3H, s), 4.05 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.47 (1H, s), 6.68 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 1696, 1493, 1211, 1177, 1069, 837, 812, 775.

【0261】(3) 1-(4-ブロモフェネチル)-5-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸

1-(4-ブロモフェネチル)-5-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 エチル (11.2 g, 25.3 mmol) の THF (40 ml) と メタノール (80 ml) 混合溶液に4N 水酸化ナトリウム水溶液 (25.7 ml, 101 mmol) を加え、90℃で4時間攪拌した。反応液に8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (38.1 ml, 305 mmol)を加え、90℃で8時間攪拌した。混合液を氷冷し、濃塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去して、目的物を固体として得た。10.3 g (収率: 98.1%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.52 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.86 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 7.8 Hz), 6.54 (1H, s), 6.69 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.0 Hz). IR (KBr) cm⁻¹: 3007, 1653, 1568, 1497, 1456, 1252, 1179, 810.

(4) 1-(4-ブロモフェネチル)-N-デシル-5-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド
1-(4-ブロモフェネチル)-5-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 (2.00 g, 4.83 mmol) の DMF 溶液 (10 ml) に n-デシルアミン (838 mg, 5.33 mmol), シアノリン酸ジエチル (946 mg, 5.80 mmol) とトリエチルアミン (0.673 ml, 4.83 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にn-デシルアミン (838 mg, 5.33 mmol), シアノリン酸ジエチル (946 mg, 5.80 mmol)とトリエチルアミン (0.673 ml, 4.83 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。混合液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N塩酸、水、飽和重曹水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製して、目的物を固体として得た。2.16 g (80.9%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.23 – 1.67 (16H, m), 2.60 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.33 – 3.43 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 7.6 Hz), 5.73 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.11 (1H, s), 6.69 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3335, 1626, 1570, 1537, 1491, 1275, 1248, 1175, 835, 810, 772.

(5) 1-(4-ブロモフェネチル)-N-ブチル-5-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド
1-(4-ブロモフェネチル)-N-デシル-5-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド (2.10 g, 3.79 mmol) の塩化メチレン溶液 (40 ml) に0℃で三臭化ホウ素 (1.51 ml, 16.0 mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽

出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、目的物を固体として得た。1.58 g (収率: 77.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.23 – 1.64 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.36 – 3.46 (2H, m), 4.02 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 5.77 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.11 (1H, s), 6.47 (1H, s), 6.69 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3123, 2959, 1615, 1574, 1543, 1489, 1269, 1223, 839, 812, 770, 735.

(6) (2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェネチル)-4-(デシラミノカルボニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

1-(4-ブロモフェネチル)-N-ブチル-5-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド (1.75 g, 3.24 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (945 mg, 4.87 mmol), トリフェニルホスフィン (1.28 g, 4.87 mmol) のトルエン溶液 (20 ml) に 1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン (1.23 g, 4.87 mmol) を加え、80 °C で 12 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1) で精製し、目的物を油状物として得た。1.67 g (収率: 72.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.18 – 1.60 (19H, m), 2.58 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.26 – 3.42 (4H, m), 4.01 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.22 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.79 – 4.86 (1H, m), 5.70 (1H, bs), 6.07 (1H, s), 6.64 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 – 7.35 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3331, 1750, 1634, 1572, 1539, 1489, 1275, 1240, 1181, 1073, 1011, 837, 808, 700.

$[\alpha]_D^{26}$ 3.04° (c 0.750, クロロホルム)

【0262】実施例 118

(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェネチル)-4-(デシラミノカルボニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-{4-[1-(4-ブロモフェネチル)-4-(デシラミノカルボニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.60 g, 2.23 mmol) の THF (20 ml) と メタノール (10 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (6.69 ml, 6.69 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を 1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さを酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルから再

結晶して、目的物を得た。663 mg (収率: 43.3%)

融点 132 – 133°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.25 – 1.56 (16H, m), 2.54 – 2.63 (5H, m), 3.31 – 3.42 (4H, m), 3.96 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.83 – 4.89 (1H, m), 5.73 (1H, bs), 6.03 (1H, s), 6.59 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 – 7.35 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3031, 2926, 1742, 1572, 1543, 1489, 1277, 1242, 1178, 1073, 1011, 835, 812, 700.

$[\alpha]_D^{26}$ -2.32° (c 1.12, クロロホルム)

元素分析値 $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$ として

計算値: C, 68.11; H, 6.89; N, 4.07.

実験値: C, 67.92; H, 6.86; N, 4.03.

実施例 119

(2R)-2-{4-[2-(2-[1,1'-ビフェニル]-2-イルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) (2E)-3-[1,1'-ビフェニル]プロパン酸 エチル [1,1'-ビフェニル]-2-カルバルデヒド (18.5 g, 102 mmol) と ジエチルホスホノ酢酸エチル (27.5 g, 123 mmol) の THF 溶液 (200 ml) に水素化ナトリウム (60%, 4.90 g, 123 mmol) を加え、室温で 12 時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、1N 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1) で精製し、目的物を油状物として得た。17.8 g (収率: 69.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.26 – 7.48 (9H, m), 7.73 (1H, d, $J = 15.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1715, 1634, 1476, 1314, 1269, 1196, 1177, 1036, 768, 745, 702.

(2) 3-[1,1'-ビフェニル]-2-イルプロパン酸 エチル (E)-3-[1,1'-ビフェニル]-2-イルプロパン酸 エチル (17.8 g, 70.6 mmol) の エタノール (400 ml) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (4g) を加え、水素雰囲気下 0.48 MPa で 16 時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。14.3 g (収率: 79.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.41 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.04 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.22 – 7.45 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1732, 1480, 1179, 1159, 750, 704.

【0263】(3) 3-[1,1'-ビフェニル]-2-イルプロパノール

水素化リチウムアルミニウム (4.27 g, 112 mmol) の テトラヒドロフラン懸濁液 (200 ml) に 3-[1,1'-ビフェニル]-2-イルプロパン酸 エチル (14.3 g, 56.2 mmol)

のテトラヒドロフラン (50 ml) を滴下し、2 時間加熱還流した。残さに、氷冷下、水 (5 ml) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、室温で 1 時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。11.7 g (収率: 98.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 1.64 – 1.78 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.45 – 3.51 (2H, m), 7.20 – 7.47 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 1480, 1451, 1057, 1039, 1009, 750, 702.

(4) 3-[1,1'-ビフェニル]-2-イルプロパノール

-78 °C で塩化オキザリル (9.60 ml, 110 mmol) の塩化メチレン溶液 (200 ml) にジメチルスルホキシド (11.6 ml, 146 mmol) の塩化メチレン (30 ml) 溶液を滴下し、-78 °C で 10 分間撹拌した。混合液に -78 °C で 3-[1,1'-ビフェニル]-2-イルプロパノール (11.7 g, 55.2 mmol) の塩化メチレン溶液 (30 ml) を滴下し、-78 ~ -45 °C で 2 時間撹拌した。得られる混合液に -45 °C でトリエチルアミン (55.7 ml, 400 mmol) を加え、0 °C で 2 時間撹拌した。選られる混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) を加え、室温で 1 時間撹拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、目的物を油状物として得た。11.1 g (収率: 95.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.23 – 7.46 (9H, m), 9.63 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 1723, 1480, 750, 704.

(5) 7-[1,1'-ビフェニル]-2-イル-2,5-ヘプタンジオン 3-[1,1'-ビフェニル]-2-イルプロパノール (11.1 g, 52.9 mmol), メチルビニルケトン (3.70 g, 52.9 mmol), トリエチルアミン (14.7 ml, 106 mmol), 3-エチル-1-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウム プロミド (2.09 g, 8.28 ml) とエタノール (12 ml) の混合液を 77 °C で 48 時間撹拌し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製して、目的物を油状物として得た。6.20 g (収率: 41.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 2.48 – 2.93 (8H, m), 7.19 – 7.45 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1713, 1480, 1364, 1171, 1092, 754, 704.

(6) 2-(2-[1,1'-ビフェニル]-2-イルエチル)-1-(4-フェノキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール

7-[1,1'-ビフェニル]-2-イル-2,5-ヘプタンジオン (3.00 g, 10.7 mmol), 2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン (1.62 g, 10.7 mmol) と p-トルエンスルホン酸-水合物 (153 mg, 0.803 mmol) のトルエン溶液 (100 ml) を 12 時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:

酢酸エチル = 30: 1) で精製して、目的物を油状物として得た。2.53 g (収率: 59.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07 (3H, s), 2.51 – 2.69 (4H, m), 2.86 – 2.95 (2H, m), 3.68 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.79 (3H, s), 5.68 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 – 7.37 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1512, 1480, 1418, 1300, 1248, 1036, 750, 704.

【0264】(7) 4-[2-(2-[1,1'-ビフェニル]-2-イルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチルフェノール

2-(2-[1,1'-ビフェニル]-2-イルエチル)-1-(4-フェノキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール (2.50 g, 6.32 mmol) の塩化メチレン溶液 (100 ml) に 0 °C で三臭化ホウ素 (2.39 ml, 25.3 mmol) を加え、0 °C で 1 時間撹拌した。反応液に氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去して、目的物を油状物として得た。2.40 g (収率: 99.6%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.06 (3H, s), 2.51 – 2.95 (6H, m), 3.66 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.74 (1H, bs), 5.68 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.72 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.21 – 7.38 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3393, 1615, 1514, 1480, 1437, 1223, 828, 750, 704.

(8) (2R)-2-(4-[2-(2-[1,1'-ビフェニル]-2-イルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[2-(2-[1,1'-ビフェニル]-2-イルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチルフェノール (2.40 g, 6.30 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.84 g, 9.45 mmol), トリフェニルホスフィン (2.48 g, 9.45 mmol) のトルエン溶液 (10 ml) に 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (2.38 g, 9.45 mmol) を加え、80 °C で 12 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30: 1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.40 g (収率: 39.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.04 (3H, s), 2.51 – 2.64 (4H, m), 2.85 – 2.94 (2H, m), 3.21 – 3.29 (2H, m), 3.63 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.15 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.72 – 4.79 (1H, m), 5.67 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.71 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92 – 7.29 (14H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1852, 1732, 1510, 1298, 1240, 118

2, 1113, 1084, 1030, 750, 702.

【0265】実施例120

(2R)-2-(4-{2-[2-(2-{1,1'-ビフェニル}-2-イルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-{2-[2-(2-{1,1'-ビフェニル}-2-イルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-{2-[2-(2-{1,1'-ビフェニル}-2-イルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.40 g, 2.51 mmol) の THF (30 ml) と メタノール (15 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (7.53 ml, 7.53 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を 1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。994 mg (収率: 74.7%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.04 (3H, s), 2.49 - 2.93 (6H, m), 3.26 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.63 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.83 (1H, t, J = 7.0 Hz), 5.67 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.72 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 - 7.29 (14H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3063, 1728, 1510, 1236, 750, 702.

(2) (2R)-2-(4-{2-[2-(2-{1,1'-ビフェニル}-2-イルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-(4-{2-[2-(2-{1,1'-ビフェニル}-2-イルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 (994 mg, 1.88 mmol) にエタノール (15 ml) と 1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (1.69 ml) を加え、濃縮した。残さにエーテルを加えて、目的物を固体として得た。940 mg (収率: 68.1%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 2.02 (3H, s), 2.48 - 2.58 (4H, m), 2.75 - 3.15 (4H, m), 3.62 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.23 - 4.29 (1H, m), 5.44 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.54 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 - 7.42 (14H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3027, 1609, 1508, 1416, 1233, 1053, 910, 750, 733, 702.

[α]_D²⁵ 14.1° (c 1.16, クロロホルム)

【0266】実施例121

(2R)-2-(4-{2-[2-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) (2E)-3-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル)プロパン酸 エチル

2-フルオロ-6-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (1

0.0 g, 52.0 mmol) と ジエチルホスホノ酢酸エチル (1 4.0 g, 62.4 mmol) の THF 溶液 (100 ml) に水素化ナトリウム (60%, 2.50 g, 62.4 mmol) を加え、室温で 12 時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、1N 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。12.1 g (収率: 89.0%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.27 - 7.56 (3H, m), 7.79 (1H, d, J = 16.2 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹; 1723, 1466, 1321, 1254, 1190, 1169, 1132, 1038, 984, 912, 804, 758.

(2) 3-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル)プロパン酸 エチル

(2E)-3-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル)プロパン酸 エチル (12.0 g, 45.8 mmol) の エタノール (200 ml) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (1.2g) を加え、水素雰囲気下で 4 時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。11.8 g (収率: 97.5%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.57 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.14 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.20 - 7.48 (3H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1738, 1470, 1319, 1252, 1169, 1127, 889, 802.

(3) 3-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル)-1-プロパノール

水素化リチウムアルミニウム (3.39 g, 89.3 mmol) の テトラヒドロフラン懸濁液 (100 ml) に 3-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル)プロパン酸エチル (1 1.8 g, 44.7 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) を滴下し、2 時間加熱還流した。残さに、氷冷下、水 (3. 5 ml) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10.5 ml) を加え、室温で 1 時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。9.51 g (収率: 95.9%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.79 - 1.93 (2H, m), 2.84 - 2.95 (2H, m), 3.66 - 3.77 (2H, m), 7.12 - 7.46 (3H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3328, 1470, 1319, 1250, 1169, 1125, 1059, 1036, 798.

【0267】(4) 3-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル)-1-プロパノール

-78 °C で塩化オキザリル (7.47 ml, 85.6 mmol) の塩化メチレン溶液 (100 ml) にジメチルスルホキシド (9. 00 ml, 114 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を滴下

し、-78℃で10分間撹拌した。混合液に-78℃で3-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル)-1-プロパノール (9.51 g, 42.8 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 ml) を滴下し、-78 ~ -45℃で2時間撹拌した。得られる混合液に-45℃でトリエチルアミン (43.3 ml, 311 mmol) を加え、0℃で2時間撹拌した。得られる混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) を加え、室温で1時間撹拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、目的物を油状物として得た。9.10 g (収率: 96.6%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.74 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.13 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.14 - 7.48 (3H, m), 9.84 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹; 1725, 1470, 1319, 1250, 1169, 1123, 1032, 801.

(5) 7-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ヘプタジオン

3-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル)-1-プロパノール (9.10 g, 41.4 mmol), メチルビニルケトン (2.90 g, 41.4 mmol), トリエチルアミン (11.5 ml, 82.8 mmol), 3-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウム ブロミド (1.63 g, 6.47 ml) とエタノール (9 ml) の混合液を 77℃で48時間撹拌し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9: 1) で精製して、目的物を油状物として得た。2.60 g (収率: 25.0%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.21 (3H, s), 2.66 - 3.11 (8H, m), 7.19 - 7.46 (3H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1715, 1470, 1319, 1252, 1167, 1125, 802, 743, 727.

(6) 2-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェネチル)-1-(4-メトキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール

7-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ヘプタジオン (2.50 g, 9.92 mmol), 2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン (1.50 g, 9.92 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (142 mg, 0.745 mmol) のトルエン溶液 (100 ml) を12時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30: 1) で精製して、目的物を油状物として得た。2.43 g (収率: 60.4%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.17 (3H, s), 2.67 - 3.13 (6H, m), 3.78 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.84 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.93 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 - 7.48 (3H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1613, 1514, 1464, 1420, 1318, 1302, 1250, 1167, 1146, 1125, 1036, 885, 826, 801, 752, 727.

(7) 4-{2-[2-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノール

ル

2-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェネチル)-1-(4-フェノキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール (2.33 g, 5.77 mmol) の塩化メチレン溶液 (100 ml) に 0℃で三臭化ホウ素 (2.17 ml, 23.0 mmol) を加え、0℃で1時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去して、目的物を油状物として得た。2.20 g (収率: 97.3%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.16 (3H, s), 2.67 - 3.13 (6H, m), 3.96 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.75 (1H, bs), 5.84 (1H, d, J = 2.8 Hz), 5.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 - 7.49 (3H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3453, 1514, 1464, 1318, 1250, 1167, 1125, 801, 748.

(8) (2R)-2-(4-{2-[2-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

2-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェネチル)-1-(4-フェノキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール (2.20 g, 5.62 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.64 g, 8.43 mmol), トリフェニルホスフィン (2.21 g, 8.43 mmol) のトルエン溶液 (40 ml) に 1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン (2.12 g, 8.43 mmol) を加え、80℃で12時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30: 1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.02 g (収率: 31.9%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.33 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.14 (3H, s), 2.68 - 2.84 (4H, m), 3.04 - 3.12 (2H, m), 3.21 - 3.29 (2H, m), 3.89 - 3.93 (2H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.72 - 4.79 (1H, m), 5.83 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.92 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 - 7.48 (8H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1753, 1736, 1510, 1318, 1250, 1184, 1167, 1125, 1030, 885, 802, 748, 700.

【0268】実施例122

(2R)-2-(4-{2-[2-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-{2-[2-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-{2-[2-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.02g, 18.0

mmol) の THF (20 ml) と メタノール (10 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (5.39 ml, 5.39 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を 1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。533 mg (収率: 54.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.14 (3H, s), 2.66 – 3.11 (6H, m), 3.27 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.93 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 5.83 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.92 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 – 7.48 (8H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3034, 1725, 1510, 1318, 1238, 1167, 1127, 801, 756, 700.

(2) (2R)-2-(4-(2-(2-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム (2R)-2-(4-(2-(2-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 (533 mg, 0.988 mmol) にエタノール (5 ml) と 1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.889 ml) を加え、濃縮した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た。165 mg (収率: 33.1%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 2.12 (3H, s), 2.69 – 3.14 (6H, m), 3.37 – 3.64 (2H, m), 3.78 – 3.93 (2H, m), 4.25 – 4.29 (1H, m), 5.68 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 – 7.58 (8H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2971, 1609, 1508, 1464, 1418, 1318, 1235, 1167, 1125, 1069, 885, 801, 750, 700.

$[\alpha]_D^{24}$ 9.86° (c 0.221, クロロホルム)

【0269】実施例 123

(2R)-2-(4-(2-(2-メチル-5-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェネチル)-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) (2E)-3-[3-(1,1,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパン酸 エチル

3-(1,1,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアルデヒド (21.4 g, 116 mmol) と ジエチルホスホ酢酸エチル (25.9 g, 116 mmol) の THF 溶液 (200 ml) に水素化ナトリウム (60%, 4.64 g, 116 mmol) を加え、室温で 12 時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、1N 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。19.7 g (収率: 69.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.65 – 6.21 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.27 – 7.45 (4H, m), 7.65 (1H, d, $J = 16.2$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1715, 1644, 1582, 1487, 1447, 1370, 1304, 1277, 1196, 1119, 1036, 982, 851, 802, 762, 679.

(2) 3-[3-(1,1,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパン酸 エチル

(2E)-3-[3-(1,1,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパン酸 エチル (19.6 g, 67.1 mmol) の エタノール (500 ml) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (1.2g) を加え、水素雰囲気下で 4 時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。17.7 g (収率: 89.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.97 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.62 – 6.18 (1H, m), 7.06 – 7.34 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1732, 1615, 1588, 1489, 1449, 1375, 1304, 1281, 1198, 1121, 801, 760, 693.

(3) 3-[3-(1,1,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール

水素化リチウムアルミニウム (4.54 g, 120 mmol) の テトラヒドロフラン懸濁液 (200 ml) に 3-[3-(1,1,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパン酸エチル (17.6 g, 59.8 mmol) の テトラヒドロフラン (100 ml) を滴下し、2 時間加熱還流した。残さに、氷冷下、水 (5 ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、室温で 1 時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。15.0 g (収率: 99.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.32 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 1.83 – 1.97 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.64 – 3.75 (2H, m), 5.62 – 6.18 (1H, m), 7.03 – 7.34 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3310, 1613, 1588, 1489, 1449, 1304, 1281, 1198, 1121, 802, 758, 694.

【0270】(4) 3-[3-(1,1,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパノール

-78 °C で塩化オキザリル (10.3 ml, 118 mmol) の塩化メチレン溶液 (100 ml) にジメチルスルホキシド (12.4 ml, 157 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を滴下し、-78 °C で 10 分間撹拌した。混合液に -78 °C で 3-[3-(1,1,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール (14.9 g, 59.1 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 ml) を滴下し、-78 ~ -45 °C で 2 時間撹拌した。得られる混合液に -45 °C でトリエチルアミン (59.7 ml, 429 mmol) を加え、0 °C で 2 時間撹拌した。得られる混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) を加え、室

温で1時間撹拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、目的物を油状物として得た。14.5 g (収率: 98.0%)
¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.80 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.4 Hz), 5.62 – 6.18 (1H, m), 7.05 – 7.35 (4H, m), 9.83 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹; 1726, 1304, 1280, 1199, 1123, 802, 758, 693.

(5) 7-[3-(1,1,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,5-ヘプタンジオン
 3-[3-(1,1,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパナール (14.5 g, 70.7 mmol), メチルビニルケトン (4.96 g, 70.7 mmol), トリエチルアミン (19.7 ml, 141 mmol), 3-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウム プロミド (2.79 g, 11.0 ml) とエタノール (15 ml) の混合液を 77 °C で 12 時間撹拌し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=7:1) で精製して、目的物を油状物として得た。10.7 g (収率: 47.3%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.19 (3H, s), 2.61 – 2.97 (8H, m), 5.62 – 6.19 (1H, m), 7.03 – 7.33 (4H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1715, 1613, 1588, 1489, 1448, 1304, 1281, 1196, 1119, 802, 760, 694.

(6) 4-(2-(2-メチル-5-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェネチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノール

7-[3-(1,1,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,5-ヘプタンジオン (3.00g, 9.38 mmol), チラミン (1.28 g, 9.38 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (133 mg, 0.701 mmol) のトルエン溶液 (100 ml) を 12 時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1) で精製して、目的物を油状物として得た。2.77 g (収率: 70.1%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.16 (3H, s), 2.59 – 2.95 (6H, m), 3.88 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.78 (1H, bs), 5.64 – 6.19 (3H, m), 6.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 – 7.34 (4H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3345, 1514, 1300, 1198, 1123, 829, 758.

(7) (2R)-2-[4-(2-(2-メチル-5-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェネチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル
 4-(2-(2-メチル-5-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェネチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノール (2.70 g, 6.41 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.87 g, 9.62 mmol), トリフェニルホスフィン (2.52 g, 9.62 mmol) のトルエン溶液 (100 ml) に 1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン (2.43 g, 9.62 mmol) を加え、80 °C で 12 時間撹拌し

た。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=30:1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.00 g (収率: 26.1%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.17 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.12 (3H, s), 2.64 – 2.95 (6H, m), 3.21 – 3.25 (2H, m), 3.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.71 – 4.78 (1H, m), 5.63 – 6.19 (3H, m), 6.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.03 – 7.32 (9H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1752, 1613, 1586, 1510, 1300, 1279, 1236, 1196, 1119, 1030, 754, 700.

【0271】実施例 124

(2R)-2-[4-(2-(2-メチル-5-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェネチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム
 (1) (2R)-2-[4-(2-(2-メチル-5-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェネチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-(2-(2-メチル-5-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェネチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (980 mg, 1.64 mmol) の THF (20 ml) と メタノール (10 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (4.92 ml, 4.92 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を 1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製して、目的物を油状物として得た。920 mg (収率: 98.5%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.12 (3H, s), 2.62 – 2.94 (6H, m), 3.26 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.85 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.82 (1H, t, J = 6.6 Hz), 5.62 – 6.18 (3H, m), 6.75 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.02 – 7.32 (9H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3034, 1732, 1510, 1300, 1233, 1198, 1121, 758, 700.

(2) (2R)-2-[4-(2-(2-メチル-5-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェネチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム
 (2R)-2-[4-(2-(2-メチル-5-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェネチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (920 mg, 1.62 mmol) にエタノール (10 ml) と 1N 水酸化ナトリウムのエタノール溶液 (1.45 ml) を加え、濃縮した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た。852 mg (収率: 88.9%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 2.09 (3H, s), 2.61 – 3.15 (8H, m), 3.81 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.24 – 4.31 (1H,

m), 5.62 – 5.68 (2H, m), 6.57 – 7.40 (14H, m).
IR (KBr) cm^{-1} ; 2924, 1611, 1508, 1416, 1302, 1233, 1198, 1121, 756, 700. [α]_D²⁵ 13.7° (c 0.540, クロロホルム)

【0272】実施例125

(2R)-2-[4-(2-(2-メチル-5-[2-(1-ナフチル)エチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) (2E)-3-(1-ナフチル)プロパン酸 エチル
1-ナフトアルデヒド (30.0 g, 192 mmol) と ジエチルホスホノ酢酸エチル (51.6 g, 230 mmol) の THF 溶液 (400 ml) に水素化ナトリウム (60%, 9.20 g, 230 mmol) を加え、室温で12時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、1 N 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。37.7 g (収率 : 86.9%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.45 – 7.92 (9H, m), 8.20 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.53 (1H, d, J = 15.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1713, 1634, 1306, 1265, 1254, 1179, 1042, 978, 799, 775.

(2) 3-(1-ナフチル)プロパン酸 エチル

(2E)-3-(1-ナフチル)プロパン酸 エチル (37.6 g, 166 mmol) の エタノール (500 ml) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (4g) を加え、水素雰囲気下 5時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。37.7 g (収率 : 99.7%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.24 (3H, t, J = 8.2 Hz), 2.75 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.15 (2H, q, J = 8.2 Hz), 7.36 – 8.05 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1732, 1464, 1372, 1177, 1036, 799, 777.

(3) 3-(1-ナフチル)-1-プロパノール

水素化リチウムアルミニウム (12.5 g, 329 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (500 ml) に 3-(1-ナフチル)プロパン酸 エチル (37.6 g, 165 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) を滴下し、4 時間加熱還流した。残さに、氷冷下、水 (13 ml) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (39 ml) を加え、室温で 1 時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。29.6 g (収率 : 96.4%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.95 – 2.10 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.71 – 3.79 (2H, m), 7.15 – 8.09 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3297, 1597, 1508, 1460, 1397, 1057, 1009, 777.

【0273】(4) 3-(1-ナフチル)-1-プロパノール

-78 °C で塩化オキザリル (27.0 ml, 312 mmol) の塩化メチレン溶液 (500 ml) にジメチルスルホキシド (32.9 ml, 415 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 溶液を滴下し、-78 °C で 10 分間撹拌した。混合液に-78 °C で 3-(1-ナフチル)-1-プロパノール (29.0 g, 156 mmol) の塩化メチレン溶液 (100 ml) を滴下し、-78 °C で 15分、-45 °C で 1 時間撹拌した。得られる混合液に-45 °C でトリエチルアミン (158 ml, 1133 mmol) を加え、0 °C で 20 分撹拌した。得られる混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (500 ml) を加え、室温で 1 時間撹拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、目的物を油状物として得た。28.0 g (収率 : 97.6%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 2.92 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.42 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.32 – 8.01 (7H, m), 9.89 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1725, 1395, 791, 777.

(5) 7-(1-ナフチル)-2,5-ヘプタンジオン

3-(1-ナフチル)-1-プロパノール (28.0 g, 152 mmol), メチルビニルケトン (10.7 g, 152 mmol), トリエチルアミン (42.3 ml, 304 mmol), 3-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウム プロミド (5.96 g, 23.6 ml), とエタノール (28 ml) の混合液を 77 °C で 2日間撹拌し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。12.6 g (収率 : 32.6%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 2.20 (3H, s), 2.64 – 2.76 (4H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.37 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.26 – 8.01 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1713, 1397, 1362, 1168, 1098, 799, 779.

(6) 4-(2-(2-メチル-5-[2-(1-ナフチル)エチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノール

7-(1-ナフチル)-2,5-ヘプタンジオン (3.00 g, 11.8 mmol), チラミン (1.62g, 11.8 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (168 mg, 0.882 mmol) のトルエン溶液 (100 ml) を12 時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。2.18 g (収率 : 52.2%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 2.17 (3H, s), 2.75 – 2.89 (4H, m), 3.41 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.85 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.95 (1H, s), 5.88 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.01 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.70 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 – 8.06 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3362, 1613, 1595, 1514, 1441, 1418, 1395, 1360, 1298, 1260, 1219, 1173, 828, 781, 756, 733.

(7) (2R)-2-[4-(2-(2-メチル-5-[2-(1-ナフチル)エチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-(2-(2-メチル-5-[2-(1-ナフチル)エチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノール (2.10 g, 5.92 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.73 g, 8.89 mmol), トリフェニルホスフィン (2.33 g, 8.89 mmol) のトルエン溶液 (20 ml) に 1.1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン (2.24 g, 8.89 mmol) を加え、80 °C で 12 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=30:1)で精製して、目的物を油状物として得た。960 mg (収率: 30.5%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.16 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.14 (3H, s), 2.72 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.20 – 3.29 (2H, m), 3.40 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.82 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.07 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.70 – 4.76 (1H, m), 5.86 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.71 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 – 8.06 (12H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1752, 1510, 1298, 1238, 1188, 1084, 1028, 781, 748, 700.

【0274】実施例 126

(2R)-2-[4-(2-(2-メチル-5-[2-(1-ナフチル)エチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-(2-(2-メチル-5-[2-(1-ナフチル)エチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-(2-(2-メチル-5-[2-(1-ナフチル)エチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (960 mg, 1.81 mmol) の THF (20 ml) と メタノール (10 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (5.42 ml, 5.42 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を 1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)で精製して、目的物を油状物として得た。880 mg (収率: 96.5%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.14 (3H, s), 2.71 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.84 (2H, t, J = 9.2 Hz), 3.25 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.39 (2H, t, J = 9.2 Hz), 3.82 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.79 (1H, t, J = 6.2 Hz), 5.86 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 – 8.05 (12H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3032, 1728, 1510, 1236, 1181, 1084, 781, 733, 700.

(2) (2R)-2-[4-(2-(2-メチル-5-[2-(1-ナフチル)エチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-(2-(2-メチル-5-[2-(1-ナフチル)エチル]-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (835 mg, 1.66 mmol) に エタノール (8 ml) と 1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (1.49 ml) を加え、濃縮した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た 711 mg (収率: 90.8%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 2.11 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.95 – 3.17 (2H, m), 3.31 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.79 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.24 – 4.30 (1H, m), 5.68 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.82 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 – 8.08 (12H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1615, 1510, 1416, 1232, 1059, 1017, 779, 747.

[α]_D²⁵ 15.6° (c 0.515, メタノール)

【0275】実施例 127

(2R)-2-[4-(2-(2-メチル-5-(2-トリフルオロメチルフェネチル)-1H-ピロール-1-イル)エチル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) (2E)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロパン酸 エチル

2-トリフルオロメチルベンズアルデヒドから、実施例 125 の (1) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 96.9%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.41 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.48 – 7.73 (4H, m), 8.02 – 8.11 (1H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1717, 1642, 1315, 1292, 1277, 1163, 1126, 1038, 980.

(2) 3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロパン酸 エチル

(2E)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロパン酸 エチルから、実施例 125 の (2) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 87.5%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.14 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.27 – 7.65 (4H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1736, 1316, 1177, 1154, 1119, 1061, 1040, 758, 652.

(3) 3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1-プロパノール

3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロパン酸 エチルから、実施例 125 の (3) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 96.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 1.82 – 1.97 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.68 – 3.78 (2H, m), 7.18 – 7.64 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3303, 1314, 1157, 1117, 1061, 1032, 768.

【0276】(4) 3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロパノール

3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1-プロパノールから、実施例125の(4)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 96.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.79 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.14 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.16 – 7.65 (4H, m), 9.83 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 1725, 1608, 1454, 1314, 1161, 1119, 1061, 1038, 770.

(5) 7-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ヘプタンジオン

3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロパノールから、実施例125の(5)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 41.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 2.63 – 3.12 (8H, m), 7.27 – 7.64 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1713, 1314, 1163, 1118, 1061, 1038, 770, 654.

(6) 1-(4-メトキシフェネチル)-2-メトキシ-5-(2-トリフルオロメチルフェネチル)-1H-ピロール

7-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ヘプタンジオンから、実施例125の(6)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 44.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17 (3H, s), 2.66 – 3.14 (6H, m), 3.78 (3H, s), 3.90 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25 – 7.66 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1611, 1512, 1314, 1248, 1119, 1038, 826, 738, 754.

(7) 4-{2-[2-メチル-5-(2-トリフルオロメチルフェネチル)-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノール

1-(4-メトキシフェネチル)-2-メトキシ-5-(2-トリフルオロメチルフェネチル)-1H-ピロールから、実施例125の(7)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 96.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 2.66 – 3.13 (6H, m), 3.88 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.95 (1H, bs), 5.83 – 5.91 (2H, m), 6.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26 – 7.65 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3306, 1611, 1514, 1314, 1121, 1038, 828, 768.

(8) (2R)-2-(4-{2-[2-メチル-5-(2-トリフルオロメチルフェネチル)-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-

3-フェニルプロパン酸 エチル

4-{2-[2-メチル-5-(2-トリフルオロメチルフェネチル)-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノールから、実施例125の(8)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 25.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.13 (3H, s), 2.67 – 2.80 (4H, m), 3.04 – 3.12 (2H, m), 3.21 – 3.25 (2H, m), 3.86 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.15 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.71 – 4.78 (1H, m), 5.82 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 – 7.65 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1732, 1510, 1314, 1238, 1181, 1119, 1038, 768, 748, 700.

$[\alpha]_D^{27}$ 10.9° (c 0.525, クロロホルム)

【0277】実施例128

(2R)-2-(4-{2-[2-メチル-5-(2-トリフルオロメチルフェネチル)-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-{2-[2-メチル-5-(2-トリフルオロメチルフェネチル)-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-{2-[2-メチル-5-(2-トリフルオロメチルフェネチル)-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例126の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 98.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13 (3H, s), 2.66 – 2.80 (4H, m), 3.04 – 3.12 (2H, m), 3.26 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.82 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 – 7.65 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 1730, 1510, 1314, 1233, 1117, 1038, 766, 754, 700.

$[\alpha]_D^{28}$ 3.65° (c 1.12, クロロホルム)

(2) (2R)-2-(4-{2-[2-メチル-5-(2-トリフルオロメチルフェネチル)-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-(4-{2-[2-メチル-5-(2-トリフルオロメチルフェネチル)-1H-ピロール-1-イル]エチル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸から、実施例126の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率: 77.8%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.11 (3H, s), 2.65 – 2.73 (4H, m), 2.90 – 3.16 (4H, m), 3.82 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.24 – 4.31 (1H, m), 5.65 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.69 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12 – 7.68 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1613, 1508, 1416, 1314, 1233, 111

8, 1061, 1038, 767, 700.

【0278】実施例129

(2R)-2-[4-[1-(4-ドデシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4-[2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル]フェノール

1-(4-ベンジルオキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン

(3.00 g, 10.6 mmol), チラミン (1.46 g, 10.6 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (151 mg, 0.792 mmol) のトルエン溶液 (100 ml) を12時間加熱還流した

後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8:1) で精製して、目的物を油状物として得た。3.00 g (収率: 73.7%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.22 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.00 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.72 (1H, s), 5.11 (2H, s), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 - 7.49 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3389, 1613, 1514, 1242, 1175, 1024, 833, 739, 698.

(2) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-ドデシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール

4-[2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル]フェノール (1.50 g, 3.91 mmol), 1-ブロモドデカン (1.41 ml, 5.87 mmol), 炭酸カリウム (811 mg, 5.87 mmol) の DMF (15 ml) 溶液を 80

℃で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30:1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.28 g (収率: 59.3%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.22 - 1.43 (18H, m), 1.69 - 1.79 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.69 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.99 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.11 (2H, s), 5.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 - 7.50 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1523, 1512, 1175, 1026, 835, 756, 698.

(3) 4-[1-(4-ドデシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-ドデシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール (1.23 g, 2.23 mmol) のエタノール (40 ml), テトラヒドロフラン (20 ml)

溶液に10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気

下2時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。1.02 g (収率: 99.0%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.18 - 1.42 (18H, m), 1.68 - 1.79 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.99 (2H, t, J = 7.6 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.02 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.72 - 6.87 (6H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹; 3405, 1526, 1512, 1468, 1246, 1177, 837, 821, 756.

(4) (2R)-2-[4-[1-(4-ドデシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ドデシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール (1.00 g, 2.17 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (631 mg, 3.25 mmol), トリフェニルホスフィン (852 mg, 3.25 mmol) のトルエン溶液 (10 ml) に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (820 mg, 3.25 mmol) を加え、80℃で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30:1) で精製して、目的物を油状物として得た。471 mg (収率: 34.1%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.16 - 1.38 (21H, m), 1.72 - 1.79 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.66 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.26 - 3.30 (2H, m), 3.89 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.97 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.79 - 4.86 (1H, m), 5.89 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.70 - 6.88 (6H, m), 7.20 - 7.34 (7H, m). IR (KBr) cm⁻¹; 1755, 1732, 1512, 1244, 1179, 1032, 837, 756, 700.

【0279】実施例130

(2R)-2-[4-[1-(4-ドデシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ドデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ドデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (461 mg, 0.722 mmol) の THF (10 ml) と

メタノール (5 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (2.16 ml, 2.16 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30:1) で精製して、目的物を油状物として得た。471 mg (収率: 34.1%)

ラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して、目的物を油状物として得た。360 mg（収率：81.6%）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.18 – 1.47 (18H, m), 1.71 – 1.79 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.31 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.85 – 4.01 (4H, m), 4.90 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.69 – 6.88 (6H, m), 7.19 – 7.31 (7H, m). IR (KBr) cm^{-1} ; 2926, 1728, 1512, 1244, 1177, 835, 756.

(2) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ドデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ドデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (325 mg, 0.533 mmol) にエタノール (3ml) と1N水酸化ナトリウムのエタノール溶液 (0.480 ml) を加え、濃縮した。残さにエーテルを加えて、目的物を固体として得た 160 mg (収率：52.8%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.86 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.07 – 1.41 (18H, m), 1.61 – 1.75 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.50 – 2.69 (2H, m), 3.24 – 3.02 (2H, m), 3.80 – 3.99 (4H, m), 4.31 – 4.36 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.70 – 6.80 (6H, m), 7.10 – 7.30 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1614, 1512, 1408, 1244, 1177, 1055, 1030, 829, 758, 700.

$[\alpha]_D^{25}$ 2.96° (c 0.540, メタノール)

【0280】実施例131

(2R)-2-[4-[1-(4-ヘブチルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ヘブチルオキシフェネチル)-1H-ピロール
1-ブロモヘプタンから、実施例129の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：84.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.22 – 1.43 (8H, m), 1.69 – 1.79 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.90 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 5.11 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.24 – 7.50 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1613, 1524, 1512, 1244, 1175, 1024, 835, 754, 737, 698.

(2) 4-[1-(4-ヘブチルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ヘブチルオキシフェネチル)-1H-ピロールから、実施例129

の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：97.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.89 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.21 – 1.45 (8H, m), 1.69 – 1.79 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.90 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.72 – 6.80 (6H, m), 7.22 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3312, 1613, 1512, 1470, 1400, 1246, 1177, 837, 826, 758.

(3) (2R)-2-[4-[1-(4-ヘブチルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ヘブチルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例129の(4)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：47.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.89 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.16 – 1.39 (11H, m), 1.71 – 1.79 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.25 – 3.29 (2H, m), 3.86 – 4.00 (4H, m), 4.20 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.79 – 4.86 (1H, m), 5.89 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.70 – 6.88 (6H, m), 7.19 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1755, 1732, 1512, 1479, 1277, 1244, 1179, 1028, 835, 756.

【0281】実施例132

(2R)-2-[4-[1-(4-ヘブチルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[1-(4-ヘブチルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[1-(4-ヘブチルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル から、実施例130の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：72.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.22 – 1.43 (8H, m), 1.71 – 1.79 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.32 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.86 – 4.01 (4H, m), 4.91 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.70 – 6.88 (6H, m), 7.20 – 7.32 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1728, 1512, 1242, 835, 756, 700.

(2) (2R)-2-[4-[1-(4-ヘブチルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[1-(4-ヘブチルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 から、実施例130の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率：69.8%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.87 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.08 – 1.41 (8H, m), 1.58 – 1.73 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.52 – 2.65 (2H, m), 2.94 – 3.21 (2H, m), 3.85 – 3.91 (4H, m), 4.35 – 4.40 (1H, m), 5.74 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.72 – 6.85 (6H, m), 7.11 – 7.34 (7H, m). IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1512, 1406, 1244, 1057, 1030, 829, 758, 700, 563, 532.

$[\alpha]_D^{25}$ 2.85° (c 0.580, メタノール)

【0282】実施例133

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェネチル)-1H-ピロール

1-ブromonanから、実施例129の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 87.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.16 – 1.53 (12H, m), 1.72 – 1.79 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.90 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.11 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25 – 7.49 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1613, 1524, 1512, 1244, 1175, 1026, 835, 754, 737.

(2) 4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェネチル)-1H-ピロールから、実施例129の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 96.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.21 – 1.42 (12H, m), 1.71 – 1.79 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.90 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.72 – 6.87 (6H, m), 7.22 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3385, 1615, 1512, 1470, 1399, 1244, 1177, 837, 824, 758.

(3) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例129の(4)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 54.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.16 – 1.39 (15H, m), 1.72 – 1.79 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.26 – 3.29 (2H, m), 3.86 – 4.00 (4H, m), 4.20 (2H, q, $J = 7.4$ Hz),

4.79 – 4.86 (1H, m), 5.90 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.70 – 6.88 (6H, m), 7.19 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1732, 1512, 1481, 1244, 1179, 1032, 835, 756, 700.

【0283】実施例134

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸から、実施例130の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 86.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.22 – 1.41 (12H, m), 1.71 – 1.78 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.31 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.85 – 4.00 (4H, m), 4.89 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.69 – 6.88 (6H, m), 7.19 – 7.31 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1728, 1512, 1242, 1177, 1086, 1032, 835, 758, 700.

(2) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸から、実施例130の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率: 82.1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.87 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.19 – 1.33 (12H, m), 1.65 – 1.71 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.54 – 2.68 (2H, m), 2.96 – 3.23 (2H, m), 3.84 – 3.91 (4H, m), 4.33 – 4.39 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.70 – 6.85 (6H, m), 7.10 – 7.35 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1512, 1406, 1244, 1175, 1055, 1032, 839, 758.

$[\alpha]_D^{24}$ 1.88° (c 0.525, メタノール)

【0284】実施例135

(2R)-2-[4-[1-(4-ヘキシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-ヘキシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール

1-ブromohexanから、実施例129の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 70.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.27 – 1.48 (6H, m), 1.69 – 1.79 (2H, m), 2.24 (3H,

s), 2.69 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.90 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.00 (2H, t, J = 7.4 Hz), 5.11 (2H, s), 5.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 - 7.50 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1613, 1524, 1246, 1175, 1026, 835, 756, 737, 698.

(2) 4-[1-(4-ヘキシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-ヘキシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロールから、実施例 129 の (3) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率 : 97.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.908 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.25 - 1.47 (6H, m), 1.68 - 1.79 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.87 - 4.02 (4H, m), 5.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.02 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.72 - 6.87 (6H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz). IR (KBr) cm^{-1} ; 3407, 1613, 1526, 1512, 1244, 1177, 1030, 837, 822, 758.

(3) (2R)-2-[4-[1-(4-ヘキシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ヘキシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例 129 の (4) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率 : 53.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.90 (3H, t, J = 6.0 Hz), 1.16 - 1.48 (9H, m), 1.69 - 1.79 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.66 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.26 - 3.30 (2H, m), 3.86 - 4.00 (4H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.79 - 4.86 (1H, m), 5.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.71 - 6.92 (6H, m), 7.18 - 7.32 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1755, 1732, 1512, 1244, 1179, 1086, 1032, 835, 756, 700.

【0285】実施例 136

(2R)-2-[4-[1-(4-ヘキシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[1-(4-ヘキシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[1-(4-ヘキシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例 130 の (1) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率 : 78.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.90 (3H, t, J = 6.2 Hz), 1.26 - 1.42 (6H, m), 1.68 - 1.78 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.31 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.86 - 4.00 (4H, m), 4.90 (1H, t, J = 6.2 Hz),

5.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.99 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.69 - 6.88 (6H, m), 7.19 - 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2934, 1728, 1512, 1244, 835, 758, 700.

(2) (2R)-2-[4-[1-(4-ヘキシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[1-(4-ヘキシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸から、実施例 130 の (2) と同様にして、目的物を固体として得た。収率 : 96.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 0.88 (3H, t, J = 6.2 Hz), 1.25 - 1.39 (6H, m), 1.64 - 1.72 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.55 - 2.68 (2H, m), 2.95 - 3.20 (2H, m), 3.84 - 3.91 (4H, m), 4.35 - 4.39 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.70 - 6.84 (6H, m), 7.10 - 7.34 (7H, m). IR (KBr) cm^{-1} ; 1615, 1512, 1406, 1308, 1244, 1177, 1057, 1032, 829, 758, 700.

$[\alpha]_D^{25}$ 1.73° (c 0.700, メタノール)

【0286】実施例 137

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェネチル)-5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェネチル)-1H-ピロール

4-[2-[2-(4-ベンジルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル]フェノール (1.00 g, 2.61 mmol), 1-ブロモオクタン (0.541 ml, 3.13 mmol), 炭酸カリウム (433 mg, 3.13 mmol) の DMF (10 ml) 溶液を 80 °C で 4 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.03 g (収率 : 79.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.10 - 1.56 (10H, m), 1.69 - 1.79 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.69 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.00 (2H, t, J = 7.4 Hz), 5.11 (2H, s), 5.92 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 - 7.49 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1610, 1512, 1246, 1180, 1025, 830.

(2) 4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェネチル)-5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェネチル)-1H-ピロール (980 mg, 1.98 mmol) のエタノール (20 ml), テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素

雰囲気下 2 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。800 mg (収率: 99.6%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.21 – 1.51 (10H, m), 1.69 – 1.79 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.87 – 4.03 (4H, m), 5.91 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.72 – 6.89 (6H, m), 7.72 (2H, d, $J = 8.8$ Hz). IR (KBr) cm^{-1} : 2930, 1512, 1246, 1175, 837, 758.

(3) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール (800 mg, 1.98 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (779 mg, 4.00 mmol), トリフェニルホスフィン (1.05 g, 4.00 mmol) のトルエン溶液 (10 ml) に 1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン (1.01 g, 4.00 mmol) を加え、80 °C で 12 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30: 1) で精製して、目的物を油状物として得た。420 mg (収率: 36.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.16 – 1.51 (13H, m), 1.71 – 1.79 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.25 – 3.29 (2H, m), 3.86 – 4.00 (4H, m), 4.20 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.79 – 4.86 (1H, m), 5.89 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.70 – 6.87 (6H, m), 7.19 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1732, 1512, 1244, 1179, 1032, 835, 758, 700.

【0287】実施例 138

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル (410 mg, 0.704 mmol) の THF (10 ml) と メタノール (5 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (2.11 ml, 2.11 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、目的物を油状物として得た。303 mg (収率: 77.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.22 – 1.52 (10H, m), 1.71 – 1.79 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.32 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.86 – 4.01 (4H, m), 4.90 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.70 – 6.88 (6H, m), 7.20 – 7.32 (7H, m). IR (KBr) cm^{-1} : 3032, 1728, 1512, 1242, 1177, 833, 756, 700.

(2) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 (278 mg, 0.501 mmol) にエタノール (2 ml) と 1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.451 ml) を加え、濃縮した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た 227 mg (収率: 87.3%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.86 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.12 – 1.51 (10H, m), 1.59 – 1.66 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.20 – 2.71 (6H, m), 2.93 – 3.18 (2H, m), 3.85 – 3.91 (4H, m), 4.29 – 4.41 (1H, m), 5.74 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.71 – 6.86 (6H, m), 7.11 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 1615, 1512, 1242, 1175, 1055, 1030, 839, 758, 700.

【0288】実施例 139

(2R)-2-{4-[1-(4-デシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェネチル)-5-メチル-1-(4-デシルオキシフェネチル)-1H-ピロール

1-プロモデカンから、実施例 137 の (1) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 85.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.10 – 1.56 (14H, m), 1.69 – 1.81 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.87 – 4.03 (4H, m), 5.11 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.25 – 7.45 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1512, 1470, 1456, 1246, 1175, 1024, 833, 754, 735, 698.

(2) 4-[1-(4-デシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェネチル)-5-メチル-1-(4-デシルオキシフェネチル)-1H-ピロールから、実施例 137 の (2) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 95.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.06 – 1.42 (14H, m), 1.68 – 1.79 (2H, m), 2.23 (3H,

s), 2.68 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.87 – 4.02 (4H, m), 5.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.72 – 6.88 (6H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz). IR (KBr) cm^{-1} ; 3378, 1615, 1512, 1470, 1246, 1177, 837, 822, 758.

(3) (2R)-2-[4-[1-(4-デシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-デシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例 137 の (3) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 34.4%
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.16 – 1.46 (17H, m), 1.72 – 1.79 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.656 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.25 – 3.30 (2H, m), 3.86 – 4.00 (4H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.79 – 4.86 (1H, m), 5.89 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.70 – 6.87 (6H, m), 7.19 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1755, 1732, 1512, 1244, 1179, 1030, 835, 756, 700.

【0289】実施例 140

(2R)-2-[4-[1-(4-デシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[1-(4-デシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[1-(4-デシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例 138 の (1) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 88.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.21 – 1.48 (14H, m), 1.71 – 1.80 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.31 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.86 – 4.01 (4H, m), 4.90 (1H, t, J = 6.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.69 – 6.89 (6H, m), 7.20 – 7.31 (7H, m). IR (KBr) cm^{-1} ; 2930, 1728, 1512, 1242, 1177, 835, 754.

(2) (2R)-2-[4-[1-(4-デシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[1-(4-デシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 から、実施例 138 の (2) と同様にして、目的物を固体として得た。収率: 82.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.86 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.08 – 1.48 (14H, m), 1.58 – 1.77 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.51 – 2.68 (2H, m), 2.93 – 3.20 (2H, m), 3.79 – 4.00 (4H, m), 4.32 – 4.36 (1H, m), 5.73

(1H, d, J = 3.6 Hz), 5.81 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.71 – 6.81 (6H, m), 7.10 – 7.30 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2924, 1615, 1512, 1404, 1244, 1177, 1055, 1030, 839, 829, 756, 700. $[\alpha]_D^{25}$ 1.81° (c 0.510, メタノール)

【0290】実施例 141

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ウンデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ウンデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール

4-[2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル]フェノール (1.50 g, 3.91 mmol), 1-ブロモウンデカン (1.31 ml, 5.87 mmol), 炭酸カリウム (811 mg, 5.87 mmol) の DMF (15 ml) 溶液を 80 °C で 4 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.80 g (収率: 85.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.26 – 1.46 (16H, m), 1.68 – 1.79 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.69 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.00 (2H, t, J = 7.6 Hz), 5.11 (2H, s), 5.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 – 7.50 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1611, 1524, 1512, 1468, 1454, 1246, 1175, 1026, 835, 756, 735, 698.

(2) 4-[5-メチル-1-(4-ウンデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ウンデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール (1.70 g, 3.16 mmol) のエタノール (60 ml), テトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 4 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。1.29 g (収率: 91.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.26 – 1.43 (16H, m), 1.70 – 1.78 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.98 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.90 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.02 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.72 – 6.87 (4H, m), 7.16 – 7.25 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3408, 1613, 1512, 1468, 1246, 1177, 837, 824, 758.

(3) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ウンデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-ウンデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール (1.29 g, 2.88 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (838 mg, 4.32 mmol), トリフェニルホスフィン (1.13 g, 4.32 mmol) のトルエン溶液 (1 ml) に 1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン (1.09 mg, 3.25 mmol) を加え、80℃で12 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製して、目的物を油状物として得た。710 mg (収率:39.4%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.16 – 1.47 (19H, m), 1.68 – 1.79 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.66 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.25 – 3.29 (2H, m), 3.86 – 4.00 (4H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.79 – 4.86 (1H, m), 5.89 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.70 – 6.89 (6H, m), 7.18 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1755, 1732, 1613, 1512, 1244, 1179, 1030, 835, 756, 700.

【0291】実施例142

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ウンデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ウンデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ウンデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (700 mg, 1.12 mmol) の THF (25 ml) と メタノール (12 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (5 ml, 5mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、目的物を油状物として得た。520 mg (収率:77.8%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.23 – 1.45 (16H, m), 1.71 – 1.78 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.32 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.86 – 4.01 (4H, m), 4.90 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.89 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.69 – 6.88 (6H, m), 7.20 – 7.33 (7H, m). IR (KBr) cm⁻¹; 2924, 1728, 1512, 1244, 1176, 835, 758, 700.

(2) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ウンデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ウンデシルオキシフェネチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (480 mg, 0.804 mmol) にエタノール (5ml) と 1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.724 ml) を加え、濃縮した。残さにヘキサンを加えて、目的物を固体として得た 375 mg (収率:83.9%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.86 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.15 – 1.39 (16H, m), 1.61 – 1.73 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.56 – 2.68 (2H, m), 2.95 – 3.20 (2H, m), 3.84 – 3.91 (4H, m), 4.33 – 4.42 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.70 – 6.84 (6H, m), 7.10 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1613, 1582, 1512, 1468, 1454, 1406, 1310, 1244, 1177, 1055, 1030, 835, 758, 700.

[α]_D²⁵ 3.33° (c 0.565, メタノール)

【0292】実施例143

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェネチル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェネチル]-1H-ピロール 3-フェニルプロピルプロミドから、実施例141の

(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:91.8%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.96 – 2.15 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.65 – 2.84 (4H, m), 3.88 – 4.04 (4H, m), 5.11 (2H, s), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 – 7.45 (12H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1611, 1524, 1454, 1309, 1279, 1246, 1175, 1026, 835, 750, 698.

(2) 4-[5-メチル-1-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェネチル]-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェネチル]-1H-ピロールから、実施例141の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:99.3%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.96 – 2.15 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.64 – 2.83 (4H, m), 3.88 – 4.03 (4H, m), 5.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.02 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.71 – 6.87 (6H, m), 7.15 – 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3314, 1613, 1512, 1246, 1177, 1036, 837, 756, 700.

(3) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェネチル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェネチル]-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例141の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。

収率: 39.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.01 – 2.15 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.80 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.25 – 3.29 (2H, m), 3.88 – 4.00 (4H, m), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.79 – 4.86 (1H, m), 5.89 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.70 – 6.88 (6H, m), 7.15 – 7.36 (12H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1732, 1512, 1481, 1454, 1244, 1179, 1032, 835, 754, 700.

【0293】実施例144

(2R)-2-(4-{5-メチル-1-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェネチル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-{5-メチル-1-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェネチル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-{5-メチル-1-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェネチル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例142の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 99.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 – 2.14 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.31 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.87 – 4.01 (4H, m), 4.90 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.69 – 6.88 (6H, m), 7.15 – 7.32 (12H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3028, 1733, 1512, 1244, 1177, 835, 754, 700.

(2) (2R)-2-(4-{5-メチル-1-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェネチル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-(4-{5-メチル-1-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェネチル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸から、実施例142の(1)と同様にして、目的物を固体として得た。収率: 93.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.92 – 2.06 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.54 – 2.77 (4H, m), 2.94 – 3.19 (2H, m), 3.86 – 3.92 (4H, m), 4.31 – 4.37 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.72 – 6.86 (6H, m), 7.10 – 7.33 (12H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1512, 1410, 1244, 1177, 1036, 839, 754, 700.

$[\alpha]_D^{25}$ 2.40° (c 0.665, メタノール)

【0294】実施例145

(2R)-2-[4-{1-(4-シクロヘキシルメトキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-シクロヘキシルメトキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール

シクロヘキシルメチルプロミドから、実施例141の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 67.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 – 1.88 (11H, m), 2.24 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.70 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 5.11 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.24 – 7.50 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1613, 1524, 1512, 1481, 1468, 1453, 1244, 1174, 1026, 835, 754, 698.

(2) 4-[1-(4-シクロヘキシルメトキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-シクロヘキシルメトキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロールから、実施例141の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 98.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 – 1.87 (11H, m), 2.24 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.70 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.73 – 7.30 (8H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3401, 1613, 1526, 1512, 1244, 1221, 1175, 1026, 837, 758.

(3) (2R)-2-[4-{1-(4-シクロヘキシルメトキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-シクロヘキシルメトキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例141の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 59.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 – 1.88 (14H, m), 2.22 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.25 – 3.29 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.96 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.79 – 4.86 (1H, m), 5.89 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.70 – 6.92 (6H, m), 7.18 – 7.36 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1732, 1512, 1279, 1244, 1179, 1028, 835, 756, 700.

【0295】実施例146

(2R)-2-[4-{1-(4-シクロヘキシルメトキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-{1-(4-シクロヘキシルメトキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-{1-(4-シクロヘキシルメトキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸から、実施例142の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 59.4%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 – 1.88 (11H, m), 2.22 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.31 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.69 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.97 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.90 (1H, t, J = 6.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.69 – 6.88 (6H, m), 7.19 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3029, 1728, 1512, 1244, 1177, 1084, 1028, 910, 835, 756, 735, 700.

(2) (2R)-2-[4-[1-(4-シクロヘキシルメトキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[1-(4-シクロヘキシルメトキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸から、実施例142の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率: 98.9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.96 – 1.83 (11H, m), 2.11 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.00 – 3.22 (2H, m), 3.69 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.91 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.37 – 4.41 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.81 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.70 – 6.83 (6H, m), 7.10 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1615, 1512, 1410, 1244, 1028, 829, 758, 700.

[α]_D²⁵ –26.3° (c 0.610, メタノール)

【0296】実施例147

(2R)-2-[4-[1-(4-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]フェノール

1-(4-ベンジルオキシフェニル)-1,4-ペンタンジオン (10.0 g, 35.4 mmol), p-アミノフェノール (3.86 g, 35.4 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (504 mg, 2.64 mmol) のトルエン溶液 (300 ml) を12時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 7:1) で精製して、目的物を固体として得た。6.11 g (収率: 48.5%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.10 (3H, s), 4.95 (1H, s), 4.98 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.24 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.75 – 6.83 (4H, m), 6.96 – 7.04 (4H, m), 7.30 – 7.42 (5H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3034, 1516, 1240, 1179, 1015, 839, 764, 735, 698.

(2) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール

4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]フェノール (1.50 g, 4.22 mmol), 1-ブromoウンデカン (1.31 ml, 6.33 mmol), 炭酸カリウム (874 mg, 6.33 mmol) の DMF (15 ml) 溶液を 80 °C で 4

時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=30:1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.78 g (収率: 85.2%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.19 – 1.55 (16H, m), 1.72 – 1.83 (2H, m), 2.11 (3H, s), 3.95 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.98 (2H, s), 6.04 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.25 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.73 – 7.40 (9H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1609, 1514, 1485, 1470, 1456, 1395, 1289, 1244, 1177, 1040, 1026, 835, 760, 735, 698.

(3) 4-[1-(4-デシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール (1.70 g, 3.43 mmol) のエタノール (60 ml), テトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 4 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。1.30 g (収率: 93.5%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.21 – 1.48 (14H, m), 1.75 – 1.82 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.04 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.23 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹; 3358, 1613, 1514, 1470, 1289, 1246, 1169, 1107, 1040, 835, 760.

(4) (2R)-2-[4-[1-(4-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-デシルオキシフェネチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール (1.30 g, 3.21 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (934 mg, 4.81 mmol), トリフェニルホスフィン (1.26 g, 4.81 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.21 g, 4.81 mmol) を加え、80 °C で12 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=30:1) で精製して、目的物を油状物として得た。880 mg (収率: 47.0%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.89 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.10 – 1.46 (17H, m), 1.57 – 1.83 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.66 – 4.73 (1H, m), 6.02 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.83 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.92 (2H, d, J = 9.2 Hz).

2 Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 – 7.29 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1734, 1514, 1287, 1244, 1182, 1084, 1038, 835, 758, 700.

【0297】実施例148

(2R)-2-[4-[1-(4-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[1-(4-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[1-(4-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (870 mg, 1.49 mmol) の THF (30 ml) と メタノール (15 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (8 ml, 8 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、目的物を油状物として得た。760 mg (収率: 92.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.22 – 1.44 (14H, m), 1.72 – 1.82 (2H, m), 2.08 (3H, s), 3.22 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.93 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.76 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.62 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26 (5H, s). IR (KBr) cm^{-1} : 3032, 1730, 1514, 1287, 1244, 1181, 1084, 835, 760, 700.

(2) (2R)-2-[4-[1-(4-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[1-(4-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (700 mg, 1.26 mmol) にエタノール (7 ml) と 1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (1.14 ml) を加え、濃縮した。残さにエーテルを加えて、目的物を固体として得た 441 mg (収率: 67.1%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.87 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.14 – 1.48 (14H, m), 1.65 – 1.78 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.86 – 3.12 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.18 – 4.28 (1H, m), 5.91 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.54 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.11 – 7.28 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1514, 1397, 1289, 1244, 1181, 1169, 1042, 835, 762, 700.

$[\alpha]_D^{25} -1.61^\circ$ (c 0.730, メタノール)

【0298】実施例149

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-[2-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]エチル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[2-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]エチル]-1H-ピロール

4-[2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]エチル]フェノール (1.50 g, 3.91 mmol), 1-ブromo-6-フェニルヘキサン (1.42 g, 5.87 mmol), 炭酸カリウム (811 mg, 5.87 mmol) の DMF (15 ml) 溶液を 80 °C で 12 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.43 g (収率: 67.1%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 – 1.79 (8H, m), 2.24 (3H, s), 2.57 – 2.72 (4H, m), 3.86 – 4.03 (4H, m), 5.11 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15 – 7.49 (12H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1611, 1524, 1512, 1244, 1175, 752, 689.

(2) 4-[5-メチル-1-[2-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]エチル]-1H-ピロール-2-イル]フェノール 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[2-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]エチル]-1H-ピロール (1.35 g, 2.48 mmol) のエタノール (60 ml), テトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 4 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。1.10 g (収率: 98.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 – 1.79 (8H, m), 2.23 (3H, s), 2.57 – 2.72 (4H, m), 3.86 – 4.02 (4H, m), 5.91 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.71 – 6.87 (6H, m), 7.15 – 7.31 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2934, 1613, 1512, 1246, 1177, 837, 752, 700.

(3) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-[2-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]エチル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-[2-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]エチル]-1H-ピロール-2-イル]フェノール (1.10 g, 2.42 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (706 mg, 3.64 mmol), トリフェニルホスフィン (954 mg, 3.64 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に 1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン (918 mg, 3.64 mmol) を加え、80 °C で 12 時間攪拌した。反応液を水に

注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、目的物を油状物として得た。710 mg (収率:39.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 – 1.79 (11H, m), 2.22 (3H, s), 2.58 – 2.69 (4H, m), 3.25 – 3.29 (2H, m), 3.85 – 3.99 (4H, m), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.79 – 4.86 (1H, m), 5.89 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.69 – 6.92 (6H, m), 7.13 – 7.34 (12H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1753, 1736, 1512, 1480, 1454, 1244, 1179, 1113, 1084, 1030, 835, 754, 700.

【0299】実施例150

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-(2-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]エチル)-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-(2-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]エチル)-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-(2-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]エチル)-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (760 mg, 1.21 mmol) の THF (30 ml) と メタノール (15 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (7 ml, 7 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物を油状物として得た。561 mg (収率:77.1%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 – 1.86 (8H, m), 2.21 (3H, s), 2.57 – 2.69 (4H, m), 3.31 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.85 – 4.00 (4H, m), 4.88 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.69 – 6.88 (6H, m), 7.13 – 7.34 (12H, m). IR (KBr) cm^{-1} : 2932, 1728, 1512, 1242, 1177, 835, 756, 700.

(2) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-(2-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]エチル)-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-(2-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]エチル)-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (500 mg, 0.831 mmol) に エタノール (5 ml) と 1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.748 ml) を加え、濃縮した。残さにヘキサンを加えて、目的物を固体として得た 436 mg (収率:93.6%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.34 – 1.68 (8H, m), 2.11 (3H, s), 2.49 – 2.62 (4H, m), 2.95 – 3.25 (2H, m),

3.84 – 3.95 (4H, m), 4.33 – 4.39 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.70 – 6.85 (6H, m), 7.10 – 7.35 (12H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1613, 1512, 1408, 1244, 1177, 1053, 1030, 839, 758, 698.

$[\alpha]_D^{25} -22.8^\circ$ (c 1.18, メタノール)

【0300】実施例151

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-(2-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]エチル)-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4-ベンチルシクロヘキシルメタノール

水素化リチウムアルミニウム (9.56 g, 252 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (400 ml) に 4-n-ベンチルシクロヘキサンカルボン酸 (25.0 g, 126 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) を滴下し、2時間加熱還流した。残さに、氷冷下、水 (10 ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、室温で1時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。19.0 g (収率:81.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 – 1.80 (21H, m), 3.45 (2H, d, $J = 6.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3277, 1448, 1071, 1038, 986.

(2) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(2-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]エチル)-1H-ピロール

4-[2-(2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)エチル]フェノール (970 mg, 2.53 mmol), 4-ベンチルシクロヘキシルメタノール (699mg, 3.79 mmol), トリフェニルホスフィン (994 mg, 3.79 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に 1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン (956 mg, 3.79 mmol) を加え、80 °Cで12

時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製して、目的物を固体として得た。1.11 g (収率:79.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 – 1.91 (21H, m), 2.24 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.70 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.11 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.24 – 7.50 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1613, 1524, 1512, 1466, 1454, 1310, 1281, 1244, 1175, 1026, 835, 754, 735, 698.

(3) 4-(5-メチル-1-(2-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]エチル)-1H-ピロール-2-イル)フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(2-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]エチル)-1H-ピロール (1.01 g, 1.84 mmol) のエタノール (60 ml

1). テトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (200 mg)を加え、水素雰囲気下 5 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。840 mg (収率: 99.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 – 1.90 (21H, m), 2.24 (3 H, s), 2.68 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.70 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 3.98 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 5.91 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 6.01 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 6.74 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.81 – 6.87 (4H, m), 7.21 (2H, d, $J=9.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3268, 1613, 1512, 1468, 1449, 1246, 1177, 1032, 837, 824, 756.

(4) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-{2-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル 4-(5-メチル-1-{2-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)フェノール (830 mg, 1.81 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (526 mg, 2.71 mmol), トリフェニルホスフィン (711 mg, 2.71 mmol) のトルエン溶液 (1 ml) に1.1'-(アゾジカルボニル)ジビペリジン (684 mg, 2.71 mmol) を加え、80 °Cで12 時間攪拌した。

反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=30: 1) で精製して、目的物を油状物として得た。560 mg (収率: 48.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 – 1.91 (24H, m), 2.23 (3 H, s), 2.66 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 3.25 – 3.29 (2H, m), 3.69 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 3.96 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 4.20 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.79 – 4.86 (1H, m), 5.89 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.00 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.69 – 6.89 (6H, m), 7.19 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1732, 1512, 1481, 1468, 1454, 1279, 1244, 1179, 1088, 1032, 835, 758.

【0301】実施例152

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-{2-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-{2-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-{2-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (550 mg, 0.865 mmol) の THF (20 ml) と メタノール (10 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (15 ml, 15 mmol)

を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下

留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1) で精製して、目的物を油状物として得た。342 mg (収率: 65.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 – 1.90 (21H, m), 2.22 (3 H, s), 2.64 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 3.31 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 3.69 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 3.96 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 4.89 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 5.89 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 5.99 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.68 – 6.87 (6H, m), 7.19 – 7.31 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2921, 1728, 1512, 1244, 1177, 1032, 835, 756, 700.

(2) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-{2-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム (2R)-2-[4-(5-メチル-1-{2-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (330 mg, 0.543 mmol) にエタノール (5 ml) と1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.489 ml) を加え、濃縮した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た 256 mg (収率: 83.1%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.83 – 1.85 (21H, m), 2.11 (3H, s), 2.55 – 2.69 (2H, m), 2.93 – 3.18 (2H, m), 3.69 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 3.84 – 3.97 (2H, m), 4.30 – 4.36 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 5.80 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.70 – 6.85 (6H, m), 7.10 – 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1613, 1512, 1408, 1244, 1034, 839, 758, 700.

$[\alpha]_D^{26}$ 2.35° (c 0.580, メタノール)

【0302】実施例153

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-{3-(4-オクチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 3-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]プロパン-1-オール

1-(4-ベンジルオキシフェニル)ペンタン-1, 4-ジオン (5.00 g, 17.7 mmol), 3-アミノ-1-プロパノール (1.33 g, 17.7 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (253 mg, 1.33 mmol) の トルエン溶液 (100 ml) をディーンスタークの装置を用いて、12 時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製して、目的物を固体として得た。4.50 g (収率: 79.1%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 – 1.79 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.39 – 3.47 (2H, m), 4.03 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 5.09 (2H, s), 5.94 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.04 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.27 – 7.49 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2937, 1609, 1524, 1242, 1175, 1024, 835, 756, 698.

(2) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[3-(4-オクチルオキシフェニル)プロピル]-1H-ピロール
3-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]プロパン-1-オール (1.00 g, 3.11 mmol), 4-オクチルフェノール (642mg, 3.11mmol), トリフェニルホスフィン (1.22 g, 4.67 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に1,1'-(アゾジカルボニル)ジビペリジン (1.18 g, 4.67 mmol) を加え、80 °Cで12 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製して、目的物を油状物として得た。1.23 g (収率: 77.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.87 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.18 – 1.61 (12H, m), 1.88 – 2.00 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.71 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 5.06 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92 – 7.05 (4H, m), 7.24 – 7.49 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1611, 1524, 1510, 1468, 1454, 1383, 1312, 1281, 1244, 1175, 1024, 833, 756, 698.

(3) 4-(5-メチル-1-[3-(4-オクチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[3-(4-オクチルオキシフェニル)プロピル]-1H-ピロール (1.15 g, 2.26 mmol) のエタノール (60 ml), テトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 6 時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。930 mg (収率: 98.1%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.87 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.21 – 1.28 (10H, m), 1.49 – 1.62 (2H, m), 1.89 – 1.97 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.07 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3424, 1613, 1524, 1510, 1242, 1175, 837, 756.

(4) (2R)-2-(4-(5-メチル-1-[3-(4-オクチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-(5-メチル-1-[3-(4-オクチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノール (930 mg, 2.22 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (644 mg, 3.32 mmol), トリフェニルホスフィン (870 mg,

3.32 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に1,1'-(アゾジカルボニル)ジビペリジン (839 mg, 3.32mmol) を加え、80 °Cで12 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製して、目的物を油状物として得た。610 mg (収率: 46.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.15 – 1.33 (13H, m), 1.47 – 1.61 (2H, m), 1.88 – 1.95 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.24 – 3.29 (2H, m), 3.70 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.76 – 4.79 (1H, m), 5.90 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 – 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1753, 1736, 1524, 1510, 1242, 1179, 1086, 1032, 835, 756, 700.

【0303】実施例154

(2R)-2-(4-(5-メチル-1-[3-(4-オクチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-(5-メチル-1-[3-(4-オクチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-(5-メチル-1-[3-(4-オクチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル (600 mg, 1.01 mmol) の THF (20 ml) と メタノール (10 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (5 ml, 5 mmol) を加え、室温で1 時間撹拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製して、目的物を油状物として得た。414 mg (収率: 72.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.87 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.22 – 1.30 (10H, m), 1.49 – 1.61 (2H, m), 1.89 – 1.94 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.51 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.30 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.69 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.64 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.16 – 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3031, 1730, 1510, 1456, 1242, 1177, 1084, 833, 756, 700.

(2) (2R)-2-(4-(5-メチル-1-[3-(4-オクチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェ

ニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-(4-(5-メチル-1-(3-(4-オクチルフェノキシ)プロピル)-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 (400 mg, 0.705 mmol) にエタノール (4 ml) と 1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.634 ml) を加え、濃縮した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た 226 mg (収率: 60.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.86 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.19 – 1.32 (10H, m), 1.43 – 1.59 (2H, m), 1.78 – 1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.96 – 3.21 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.33 – 4.40 (1H, m), 5.75 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10 – 7.35 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1613, 1512, 1404, 1240, 1177, 1044, 827, 764, 700.

$[\alpha]_D^{25}$ 10.2° (c 0.540, メタノール)

【0304】実施例155

(2R)-2-(4-[1-(3-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 3-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]フェノール

1-(4-ベンジルオキシフェニル)ペンタン-1,4-ジオン (2.00 g, 7.08 mmol), 3-アミノフェノール (773 mg, 7.08 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (100 mg, 0.528 mmol) のトルエン溶液 (100 ml) を 12 時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.81 g (収率: 72.1%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14 (3H, s), 4.98 (2H, s), 6.05 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.60 – 6.97 (5H, m), 7.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 – 7.42 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3422, 1599, 1524, 1229, 1179, 1018, 871, 766, 696.

(2) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(3-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール

3-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]フェノール (1.80 g, 5.07 mmol), 1-ブロモウンデカン (1.58 ml, 7.60 mmol), 炭酸カリウム (1.05 g, 7.06 mmol) の DMF (15 ml) 溶液を 80 °C で 12 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 30:

1) で精製し、目的物を油状物として得た。1.90 g (収率: 75.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.22 – 1.43 (14H, m), 1.55 – 1.74 (2H, m), 2.15 (3H, s), 3.84 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.05 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.67 – 7.42 (13H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1605, 1523, 1489, 1454, 1391, 1283, 1242, 1225, 1196, 1177, 760.

(3) 4-[1-(3-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(3-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール (1.80 g, 3.63 mmol) のエタノール (60 ml), テトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 3 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮すると目的物を油状物として得た。1.40 g (収率: 95.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.21 – 1.44 (14H, m), 1.64 – 1.74 (2H, m), 2.14 (3H, s), 3.84 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.59 – 7.26 (8H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3285, 1595, 1526, 1489, 1456, 1265, 1219, 1196, 1171, 835, 762.

(4) (2R)-2-(4-[1-(3-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(3-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール (1.40 g, 3.45 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.00 g, 5.18 mmol), トリフェニルホスフィン (1.36 g, 5.18 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に 1,1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (1.31 g, 5.18 mmol) を加え、80 °C で 12

時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 30:1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.00 g (収率: 49.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.09 – 1.42 (17H, m), 1.63 – 1.78 (2H, m), 2.12 (3H, s), 3.17 – 3.21 (2H, m), 3.83 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.67 – 4.73 (1H, m), 6.03 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.60 – 7.33 (13H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1757, 1732, 1605, 1601, 1524, 1489, 1283, 1227, 1184, 1084, 1032, 835, 760, 698.

【0305】実施例156

(2R)-2-(4-[1-(3-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-{4-[1-(3-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-{4-[1-(3-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル (960 mg, 1.65 mmol) の THF (30 ml) と メタノール (15 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (8 ml, 8 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を 1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。658 mg (収率: 72.0%)
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.22 - 1.42 (14H, m), 1.67 - 1.74 (2H, m), 2.12 (3H, s), 3.22 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.84 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.76 (1H, t, J = 6.2 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.242 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.61 - 7.26 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 3065, 1728, 1605, 1522, 1489, 1283, 1229, 1084, 833, 760, 698.

(2) (2R)-2-{4-[1-(3-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-{4-[1-(3-デシルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 (630 mg, 1.14 mmol) にエタノール (6 ml) と 1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (1.02 ml) を加え、濃縮した。残さにエーテルを加えて、目的物を固体として得た 357 mg (収率: 60.7%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.86 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.21 - 1.41 (14H, m), 1.58 - 1.69 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.85 - 3.13 (2H, m), 3.91 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.16 - 4.23 (1H, m), 5.93 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.51 - 7.29 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 1613, 1524, 1474, 1406, 1227, 1061, 1030, 829, 764, 700.

[α]_D²⁵ 4.55° (c 0.530, メタノール)

【0306】実施例 157

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]-1H-ピロール 4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]フェノール (1.50 g, 4.22 mmol), 1-ブromo-6-フェニルヘキサン (1.53 g, 6.33 mmol), 炭酸カリウム (874 mg, 6.33 mmol) の DMF (15 ml) 溶液を 80 °C で 12 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル

で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.74 g (収率: 79.4%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 - 1.83 (8H, m), 2.10 (3H, s), 2.63 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.94 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.98 (2H, s), 6.04 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.25 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.74 - 7.42 (18H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 1607, 1514, 1289, 1244, 1177, 1026, 835, 750, 698.

(2) 4-[5-メチル-1-[2-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]エチル]-1H-ピロール-2-イル]フェノール 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[2-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]エチル]-1H-ピロール (1.35 g, 2.48 mmol) のエタノール (60 ml), テトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 4 時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。1.10 g (収率: 98.2%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 - 1.79 (8H, m), 2.23 (3H, s), 2.57 - 2.72 (4H, m), 3.86 - 4.02 (4H, m), 5.91 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.71 - 6.87 (6H, m), 7.15 - 7.31 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2934, 1613, 1512, 1246, 1177, 837, 752, 700.

(3) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-[2-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]エチル]-1H-ピロール-2-イル]フェノール (1.30 g, 3.05 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (890 mg, 4.58 mmol), トリフェニルホスフィン (1.20 g, 4.58 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に 1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.15 g, 4.58 mmol) を加え、80 °C で 12 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。830 mg (収率: 45.5%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 - 1.83 (8H, m), 2.08 (3H, s), 2.63 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.17 - 3.21 (2H, m), 3.93 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.66 - 4.73 (1H, m), 6.02 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.21 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.62 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 - 7.30 (10H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 1755, 1732, 1514, 1287, 1246, 118

4, 1111, 1084, 1032, 835, 760, 700.

【0307】実施例158

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル(800 mg, 1.33 mmol) のTHF (20 ml) と メタノール (10 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (7ml, 7 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 1: 1) で精製し、目的物を油状物として得た。602 mg (収率: 79.0%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.38 - 1.83 (8H, m), 2.08 (3H, s), 2.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.21 - 3.23 (2H, m), 3.92 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.73 - 4.77 (1H, m), 6.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.22 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.62 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.82 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.94 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.01 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.15 - 7.30 (10H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3027, 1723, 1514, 1244, 835, 758, 698.

(2) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-[4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (573 mg, 1.00 mmol) にエタノール (6 ml) と1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.900 ml) を加え、濃縮した。残さにヘキサンを加えて、目的物を固体として得た 449 mg (収率: 83.8%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.31 - 1.74 (8H, m), 1.99 (3H, s), 2.59 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.90 - 3.12 (2H, m), 3.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.22 - 4.26 (1H, m), 5.91 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.06 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.55 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.09 - 7.30 (10H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1613, 1514, 1404, 1244, 1053, 1028, 833, 764, 698.

【0308】実施例159

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール

4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]フェノール (1.50 g, 4.22 mmol), 4-ベンチルシクロヘキシルメタノール (776 mg, 4.22mmol), トリフェニルホスフィン (1.66 g, 6.33 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.56 g, 6.33 mmol) を加え、80℃で12 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=20: 1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.53 g (収率: 69.5%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.85 - 1.94 (21H, m), 2.10 (3H, s), 3.75 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.98 (2H, s), 6.04 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.24 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.75 - 7.42 (13H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1609, 1514, 1289, 1244, 1177, 1640, 1026, 833, 758, 735, 696.

(2) 4-(5-メチル-1-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール (1.43 g, 2.74 mmol) のエタノール (60 ml), テトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 4 時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。1.12 g (収率: 94.9%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.85 - 1.93 (21H, m), 2.10 (3H, s), 2.73 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.04 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.24 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.62 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹; 3291, 1613, 1514, 1466, 1244, 1171, 1040, 833, 760.

(3) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-(5-メチル-1-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノール (1.10 g, 2.55 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (742 mg, 3.82 mmol), トリフェニルホスフィン (1.00 g, 3.82 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (963 mg, 3.82 mmol) を加え、80 °Cで12 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=30: 1) で精製して、目的物を油状物として得た。62

0 mg (収率: 43.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 – 1.93 (24H, m), 2.08 (3H, s), 3.17 – 3.21 (2H, m), 3.74 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.66 – 4.73 (1H, m), 6.02 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.61 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21 – 7.29 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1734, 1514, 1287, 1244, 1182, 1084, 1040, 835, 698.

【0309】実施例160

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (600 mg, 0.987 mmol) の THF (20 ml) と メタノール (10 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (5 ml, 5 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。523 mg (収率: 91.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 – 1.92 (21H, m), 2.08 (3H, s), 3.20 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.72 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.79 – 7.02 (6H, m), 7.24 – 7.26 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3031, 1728, 1514, 1287, 1244, 1181, 1082, 1042, 835, 758, 700.

(2) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-[4-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (500 mg, 0.874 mmol) にエタノール (5 ml) と1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.786 ml) を加え、濃縮した。残さにヘキサンを加えて、目的物を固体として得た。445mg (収率: 94.3%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.83 – 1.88 (21H, m), 1.99 (3H, s), 2.88 – 3.13 (2H, m), 3.75 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.19 – 4.25 (1H, m), 5.89 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.54 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.07 – 7.28 (5H, m).

8 Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.07 – 7.28 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1613, 1514, 1399, 1244, 1181, 1042, 1030, 833, 764, 700.

$[\alpha]_D^{25}$ -2.81° (c 0.580, メタノール)

【0310】実施例161

(2R)-2-[4-(1-[4-(4-ブチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4-ブチルシクロヘキシルメタノール

水素化リチウムアルミニウム (10.3 g, 272 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (400 ml) に 4-n-ブチルシクロヘキサンカルボン酸 (25.0 g, 136 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) を滴下し、4 時間加熱還流した。残さに、氷冷下、水 (10 ml) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、室温で1時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。18.9 g (収率: 81.1%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 – 1.80 (19H, m), 3.42 – 3.48 (2H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3250, 1449, 1073, 1036.

(2) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-(4-ブチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール

4-ブチルシクロヘキシルメタノールから、実施例159の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 53.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 – 1.92 (19H, m), 2.10 (3H, s), 3.74 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.74 – 7.06 (8H, m), 7.29 – 7.42 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1609, 1514, 1466, 1454, 1289, 1244, 1177, 1040, 1026, 835, 758, 735, 696.

(3) 4-(1-[4-(4-ブチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-(4-ブチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロールから、実施例159の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 95.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 – 1.93 (19H, m), 2.10 (3H, s), 3.74 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.61 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3275, 1613, 1514, 1466, 1246, 1171, 1040, 833, 762.

(4) (2R)-2-[4-(1-[4-(4-ブチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-(1-[4-(4-ブチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-

5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノールから、実施例159の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:50.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.86 – 1.93 (22H, m), 2.08 (3H, s), 3.17 – 3.21 (2H, m), 3.73 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.68 – 4.72 (1H, m), 6.01 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.62 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.20 – 7.29 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1755, 1734, 1514, 1285, 1244, 1182, 1084, 1040, 835.

【0311】実施例162

(2R)-2-[4-(1-[4-(4-ブチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-(1-[4-(4-ブチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-(1-[4-(4-ブチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例160の

(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:54.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.89 – 1.93 (19H, m), 2.08 (3H, s), 3.21 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.62 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.92 – 7.03 (4H, m), 7.26 (5H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3029, 1732, 1609, 1514, 1287, 1244, 1181, 1042, 835, 760, 700.

(2) (2R)-2-[4-(1-[4-(4-ブチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-(1-[4-(4-ブチルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸から、実施例160の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率:80.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.88 – 1.88 (19H, m), 1.99 (3H, s), 2.85 – 3.11 (2H, m), 3.77 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.18 – 4.23 (1H, m), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.53 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.11 – 7.27 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1613, 1514, 1399, 1289, 1244, 1044, 835, 764, 700.

$[\alpha]_D^{27} -2.80^\circ$ (c 0.560, メタノール)

【0312】実施例163

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-[4-(4-プロピルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 4-プロピルシクロヘキシルメタノール

4-n-プロピルシクロヘキサンカルボン酸から、実施例161の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:79.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.84 – 1.80 (17H, m), 3.42 – 3.48 (2H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3300, 1449, 1071, 1034, 1001, 970.

(2) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-(4-プロピルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール

4-プロピルシクロヘキシルメタノールから、実施例159の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:77.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.85 – 1.93 (17H, m), 2.10 (3H, s), 3.75 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.73 – 6.87 (4H, m), 6.98 – 7.07 (4H, m), 7.30 – 7.39 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1609, 1514, 1466, 1454, 1287, 1244, 1040, 1026, 833, 760, 735, 696.

(3) 4-(5-メチル-1-[4-(4-プロピルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-(4-プロピルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロールから、実施例159の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:97.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.85 – 1.93 (17H, m), 2.10 (3H, s), 3.75 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.61 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3300, 1514, 1466, 1289, 1246, 1171, 835, 762.

(4) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-[4-(4-プロピルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-(5-メチル-1-[4-(4-プロピルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノールから、実施例159の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率:29.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.86 – 1.93 (20H, m), 2.08 (3H, s), 3.17 – 3.21 (2H, m), 3.74 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.66 – 4.73 (1H, m), 6.02 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.61 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.91 – 7.02 (4H, m), 7.26 – 7.29 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1753, 1736, 1514, 1287, 1244, 118

2, 1084, 1040, 835, 760, 700.

【0313】実施例164

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-[4-(4-プロピルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-[4-(4-プロピルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-[4-(4-プロピルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例160の

(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：93.1%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.85 – 1.92 (17H, m), 2.08 (3H, s), 3.22 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.74 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.76 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.62 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 – 7.03 (4H, m), 7.26 (5H, s).

IR (KBr) cm⁻¹; 3031, 1728, 1514, 1287, 1244, 1181, 1084, 1042, 835, 758, 735, 700.

(2) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-[4-(4-プロピルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-[4-(4-プロピルシクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸から、実施例160の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率：91.9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.83 – 1.88 (17H, m), 1.99 (3H, s), 2.86 – 3.11 (2H, m), 3.77 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.17 – 4.22 (1H, m), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.06 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.53 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.08 – 7.24 (5H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1613, 1514, 1397, 1244, 1044, 1030, 835, 762, 700.

[α]_D²⁷ –5.36° (c 0.645, メタノール)

【0314】実施例165

(2R)-2-[4-{1-[3-(4-ベンジルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-[3-(4-ベンジルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール

3-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]プロパン-1-オール (1.00 g, 3.11 mmol), 4-ベンジルフェノール (572 mg, 3.11 mmol), トリフェニルホスフィン (1.22 g, 4.67 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン (1.18 g, 4.67 mmol) を加え、80 °Cで12時間攪拌した。反

応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=30：1)で精製して、目的物を油状物として得た。1.21 g (収率：79.6%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.87 – 2.00 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.70 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.90 (2H, s), 4.09 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.04 (2H, s), 5.92 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 – 7.47 (12H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1611, 1522, 1510, 1281, 1244, 1175, 1026, 835, 756, 731, 698.

(2) 4-{1-[3-(4-ベンジルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-[3-(4-ベンジルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール (1.15 g, 2.26 mmol) のエタノール (60 ml), テトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 4時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。920 mg (収率：98.0%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.86 – 1.99 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.69 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.90 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.61 – 6.70 (4H, m), 7.03 – 7.34 (9H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3399, 1613, 1526, 1510, 1244, 1175, 839, 760, 729, 698.

(3) (2R)-2-[4-{1-[3-(4-ベンジルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-{1-[3-(4-ベンジルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノール (910 mg, 2.29 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (667 mg, 3.44 mmol), トリフェニルホスフィン (901 mg, 3.44 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン (867 mg, 3.44 mmol) を加え、80 °Cで12 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=30：1)で精製して、目的物を油状物として得た。680 mg (収率：51.5%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.87 – 1.97 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.23 – 3.27 (2H, m), 3.69 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.90 (2H, s), 4.05 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.75 – 4.81 (1H, m), 5.89 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.66 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.8

1 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 – 7.32 (12H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1755, 1732, 1611, 1510, 1480, 1454, 1242, 1179, 1084, 1030, 837, 760, 729, 698.

【0315】実施例166

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ベンジルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-{1-[3-(4-ベンジルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ベンジルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル (660 mg, 1.15 mmol) のTHF (30 ml) と メタノール (15 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (6 ml, 6 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。584 mg (収率: 92.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.87 – 1.97 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.28 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.68 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.90 (2H, s), 4.05 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.64 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 – 7.32 (12H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3029, 1726, 1611, 1510, 1242, 1177, 1084, 837, 760, 698.

(2) (2R)-2-(4-{1-[3-(4-ベンジルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ベンジルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 (546 mg, 1.00 mmol) にエタノール (5 ml) と1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.900 ml) を加え、濃縮した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た 447 mg (収率: 87.3%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ ; 1.87 – 1.86 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.93 – 3.20 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.90 (2H, s), 3.99 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.29 – 4.35 (1H, m), 5.76 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.68 – 6.79 (4H, m), 7.04 – 7.34 (14H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1615, 1510, 1404, 1242, 1177, 1055, 1030, 839, 762, 727, 698.

$[\alpha]_D^{29}$ 5.93° (c 0.650, メタノール)

【0316】実施例167

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ヘキシルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-[3-(4-ヘキシルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール
4-ヘキシルフェノールから、実施例165の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 79.3%
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.87 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.22 – 1.34 (6H, m), 1.48 – 1.59 (2H, m), 1.88 – 1.98 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.06 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25 – 7.49 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1611, 1524, 1510, 1468, 1454, 1242, 1175, 1024, 833, 756, 698.

(2) 4-{1-[3-(4-ヘキシルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノール
2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-[3-(4-ヘキシルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロールから、実施例165の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 99.0%

油状物 99.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.22 – 1.34 (6H, m), 1.49 – 1.62 (2H, m), 1.87 – 2.00 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.53 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.08 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 5.92 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3380, 1613, 1510, 1472, 1385, 1242, 1175, 1051, 837, 758.

(3) (2R)-2-(4-{1-[3-(4-ヘキシルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-{1-[3-(4-ヘキシルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノールから、実施例165の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 48.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.91 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.15 – 1.33 (9H, m), 1.49 – 1.58 (2H, m), 1.88 – 1.94 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.24 – 3.28 (2H, m), 3.70 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.76 – 4.79 (1H, m), 5.90 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1755, 1738, 1611, 1510, 1480, 1454, 1279, 1179, 1084, 1034, 835, 758, 700.

【0317】実施例168

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ヘキシルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-{1-[3-(4-ヘキシルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ヘキシルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例166の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：86.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.26 – 1.34 (6H, m), 1.48 – 1.58 (2H, m), 1.79 – 1.89 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.29 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.69 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.65 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21 – 7.36 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3063, 1728, 1611, 1510, 1480, 1238, 1177, 1084, 833, 758, 700.

(2) (2R)-2-(4-{1-[3-(4-ヘキシルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ヘキシルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸から、実施例166の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率：86.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.86 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.19 – 1.36 (6H, m), 1.43 – 1.59 (2H, m), 1.78 – 1.89 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.48 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.98 – 3.23 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.01 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.35 – 4.39 (1H, m), 5.75 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10 – 7.35 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1615, 1510, 1410, 1238, 1177, 1053, 828, 760, 700.

$[\alpha]_D^{27}$ 5.55° (c 0.615, メタノール)

【0318】実施例169

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ブチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-[3-(4-ブチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール

4-ブチルフェノールから、実施例165の(1)と同様

にして、目的物を油状物として得た。収率：86.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.91 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.22 – 1.62 (4H, m), 1.88 – 1.98 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.53 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.06 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.93 – 7.06 (4H, m), 7.25 – 7.49 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1611, 1524, 1510, 1480, 1468, 1454, 1381, 1310, 1281, 1242, 1175, 1024, 833, 747, 696.

(2) 4-{1-[3-(4-ブチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-[3-(4-ブチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロールから、実施例165の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：98.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.91 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.21 – 1.60 (4H, m), 1.84 – 1.97 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.53 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.07 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3331, 1613, 1526, 1510, 1470, 1439, 1387, 1240, 1175, 1121, 837, 758, 723, 542.

(3) (2R)-2-(4-{1-[3-(4-ブチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-{1-[3-(4-ブチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノールから、実施例165の

(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：38.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.92 (3H, t, $J = 6.2$ Hz), 1.19 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.27 – 1.59 (4H, m), 1.88 – 1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.53 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.24 – 3.29 (2H, m), 3.70 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.22 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.76 – 4.82 (1H, m), 5.90 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1755, 1732, 1510, 1480, 1456, 1242, 1179, 1084, 1030, 833, 760.

【0319】実施例170

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ブチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-{1-[3-(4-ブチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニル

プロパン酸

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ブチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例166の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：68.8%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.91 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.29 – 1.60 (4H, m), 1.87 – 1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.29 – 3.31 (2H, m), 3.69 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.05 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.84 – 4.88 (1H, m), 5.90 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 – 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3032, 1728, 1512, 1481, 1279, 1240, 1177, 1084, 833, 758, 700.

(2) (2R)-2-(4-{1-[3-(4-ブチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ブチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸から、実施例166の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率：72.9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.23 – 1.55 (4H, m), 1.78 – 1.88 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.96 – 3.19 (2H, m), 3.69 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.00 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.31 – 4.35 (1H, m), 5.76 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.81 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.68 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.11 – 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1615, 1512, 1410, 1312, 1240, 1177, 1053, 828, 760, 700.

[α]_D²⁷ 10.7° (c 0.510, メタノール)

【0320】実施例171

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-{3-[4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェノキシ]プロピル}-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-{3-[4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェノキシ]プロピル}-1H-ピロール

4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェノールから、実施例165の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：80.2%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.86 – 1.97 (18H, m), 2.30 – 2.45 (4H, m), 3.71 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.09 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.06 (2H, s), 5.92 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 – 7.49 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1611, 1524, 1468, 1454, 1381, 131

2, 1283, 1244, 1177, 1024, 828, 756, 737, 696.

(2) 4-(5-メチル-1-{3-[4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェノキシ]プロピル}-1H-ピロール-2-イル)フェノール 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-{3-[4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェノキシ]プロピル}-1H-ピロールから、実施例165の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：98.1%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.86 – 1.96 (18H, m), 2.29 – 2.39 (4H, m), 3.72 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.07 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.02 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.68 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹; 3397, 1613, 1512, 1470, 1447, 1400, 1385, 1244, 1177, 1051, 837, 828, 758, 725, 544.

(3) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-{3-[4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェノキシ]プロピル}-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-(5-メチル-1-{3-[4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェノキシ]プロピル}-1H-ピロール-2-イル)フェノールから、実施例165の(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：42.8%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.86 – 1.95 (21H, m), 2.29 – 2.39 (4H, m), 3.24 – 3.28 (2H, m), 3.70 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.04 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.19 (2H, q, J = 6.6 Hz), 4.76 – 4.82 (1H, m), 5.90 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1755, 1732, 1512, 1281, 1244, 1179, 1084, 1032, 829, 756, 700.

【0321】実施例172

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-{3-[4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェノキシ]プロピル}-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-{3-[4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェノキシ]プロピル}-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-{3-[4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェノキシ]プロピル}-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例166の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率：71.3%

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.87 – 1.97 (18H, m), 2.29 – 2.39 (4H, m), 3.30 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.69 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.04 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.85 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.90 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.66 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.

21 - 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3031, 1728, 1512, 1480, 1281, 1236, 1179, 1084, 829, 758, 700.

(2) (2R)-2-[4-(5-メチル-1-[3-(4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-(5-メチル-1-[3-(4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸から、実施例166の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率：85.7%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.84 - 1.79 (18H, m), 2.21 - 2.42 (4H, m), 2.92 - 3.18 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.28 - 4.34 (1H, m), 5.76 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.66 - 6.78 (4H, m), 7.03 - 7.34 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1613, 1512, 1404, 1236, 1179, 1055, 1030, 828, 758, 700.

$[\alpha]_D^{25}$ 8.07° (c 0.665, メタノール)

【0322】実施例173

(2R)-2-[4-(1-[5-メチル-1-[3-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) メタンスルホン酸 (4-メチルシクロヘキシル)メチル

4-ベンチルシクロヘキシルメタノール (776 mg, 4.22 mmol) と トリエチルアミン (3.77 ml, 27.1 mmol) の酢酸エチル (50 ml) 溶液にメタンスルホンクロリド (2.08 ml, 27.1 mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去して、目的物を固体として得た。6.77 g (収率：95.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 - 1.82 (21H, m), 3.00 (3H, s), 4.02 (2H, d, $J = 6.2$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1462, 1449, 1346, 1335, 1171, 980, 955, 864, 849, 530.

(2) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[3-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)プロピル]-1H-ピロール

水素化ナトリウム (60%, 137 mg, 3.43 mmol) の THF 懸濁液 (5 ml) に3-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]プロパン-1-オール (1.00 g, 3.11 mmol) の THF 溶液 (2 ml) を滴下し、室温で窒素雰囲気下1時間攪拌した。混合液にメタンスルホン酸 (4-メチルシクロヘキシル)メチル (1.06 g, 4.06 mmol) の THF 溶液 (1 ml) を滴下した後、テトラ n-ブチルアンモニウム ブロマイド (5.0 mg, 0.0156 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢

酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。740mg (収率：48.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 - 1.82 (23H, m), 2.31 (3H, s), 3.04 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.22 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.97 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 5.08 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03 - 7.49 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1611, 1524, 1466, 1454, 1377, 1310, 1279, 1242, 1175, 1127, 1111, 1026, 833, 754, 735, 696, 667.

(3) 4-(5-メチル-1-[3-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[3-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)プロピル]-1H-ピロール (730 mg, 1.50 mmol) のエタノール (20 ml), テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下4時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。585 mg (収率：98.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 - 1.81 (23H, m), 2.30 (3H, s), 3.06 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.22 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.95 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.01 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3297, 1615, 1526, 1468, 1449, 1402, 1373, 1265, 1225, 1127, 837, 756.

(4) (2R)-2-[4-(1-[5-メチル-1-[3-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-(5-メチル-1-[3-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノール (575 mg, 1.44 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (420 mg, 2.17 mmol), トリフェニルホスフィン (569 mg, 2.17 mmol) のトルエン溶液 (1 ml) に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (547 mg, 2.17 mmol) を加え、80 °Cで12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=30 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。310 mg (収率：37.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 - 1.75 (26H, m), 2.29 (3H, s), 3.07 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.16 - 3.29 (4H, m), 3.92 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.77 - 4.83 (1H, m), 5.89 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20 - 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1736, 1524, 1481, 1454, 1372, 1277, 1238, 1182, 1111, 1084, 1032, 835, 756, 700.

【0323】実施例174

(2R)-2-(4-{1-[5-メチル-1-[3-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-{1-[5-メチル-1-[3-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-{1-[5-メチル-1-[3-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル (300 mg, 0.523 mmol) の THF (10 ml) と メタノール (10 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (3 ml, 3 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を 1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。237 mg (収率 : 82.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 – 1.75 (23H, m), 2.29 (3H, s), 3.07 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.20 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.30 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.87 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.77 – 4.83 (1H, m), 5.90 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23 – 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2921, 1732, 1524, 1481, 1454, 1233, 1109, 1084, 756, 700.

(2) (2R)-2-(4-{1-[5-メチル-1-[3-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-(4-{1-[5-メチル-1-[3-(4-ベンチルシクロヘキシルメトキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 (210 mg, 0.384 mmol) に エタノール (5 ml) と 1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.346 ml) を加え、濃縮した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た。140 mg (収率 : 71.4%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.78 – 1.75 (23H, m), 2.21 (3H, s), 2.93 – 3.17 (6H, m), 3.88 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.30 – 4.36 (1H, m), 5.75 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.09 – 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1522, 1481, 1454, 1410, 1231, 1111, 1065, 1036, 843, 758, 700, 561.

$[\alpha]_D^{24}$ 9.07° (c 0.590, メタノール)

【0324】実施例175

(2R)-2-(4-{5-メチル-1-(4-ベンチルシクロヘキシルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニル

プロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンチルシクロヘキシルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンフタルイミドカリウム (3.70 g, 20.0 mmol) の DMF 懸濁液 (50 ml) にメタンスルホン酸 (4-メチルシクロヘキシル)メチル (5.25 g, 20.0 mmol) を加え、80°C で 3 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、目的物を固体として得た。5.90 g (収率 : 94.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 – 1.74 (21H, m), 3.53 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.69 – 7.87 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1703, 1466, 1433, 1400, 1364, 1063, 1036, 920, 720, 530.

(2) 2-(4-ベンチルシクロヘキシル)メチルアミン

2-(4-ベンチルシクロヘキシルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (5.70 g, 18.2 mmol) のエタノール溶液 (100 ml) に、ヒドラジン-水合物 (1.31 ml, 27.0 mmol) を加え、12 時間加熱還流した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮した。残さを 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) に溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、目的物を油状物として得た。3.06 g (収率 : 91.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 – 1.78 (21H, m), 2.51 (2H, d, $J = 6.2$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3368, 1537, 1485, 1426, 1339, 1327.

(3) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ベンチルシクロヘキシルメチル)-1H-ピロール

1-(4-ベンジルオキシフェニル)ペンタン-1,4-ジオン (2.00 g, 7.08 mmol), 2-(4-ベンチルシクロヘキシル)エチルアミン (1.30 g, 7.08 mmol) と p-トルエンスルホン酸-水合物 (101 mg, 0.523 mmol) の トルエン溶液 (100 ml) をディー スタークの装置を用いて、12 時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。770 mg (収率 : 25.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 – 1.63 (21H, m), 2.28 (3H, s), 3.72 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.09 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 – 7.49 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1611, 1524, 1481, 1454, 1381, 1242, 1175, 1022, 835, 754, 735, 696.

【0325】(4) 4-[5-メチル-1-(4-ベンチルシクロヘキシルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-(4-ベンチルシクロヘキシルメチル)-1H-ピロール (770 mg, 1.79 mmol) のエタノール (10 ml), テトラヒドロフラン (10

ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 4 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。600 mg (収率: 98.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 – 1.62 (21H, m), 2.28 (3H, s), 3.71 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3291, 1615, 1526, 1479, 1449, 1400, 1360, 1260, 1217, 1188, 1171, 837, 818, 758.

(5) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルシクロヘキシルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-ベンチルシクロヘキシルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール (600 mg, 1.76 mmol),

(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (514 mg, 2.65 mmol), トリフェニルホスフィン (694 mg, 2.65 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン (668 mg, 2.65 mmol) を加え、80 °Cで12 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=30:1) で精製して、目的物を油状物として得た。850 mg (収率: 72.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 – 1.60 (24H, m), 2.26 (3H, s), 3.24 – 3.29 (2H, m), 3.69 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.79 – 4.86 (1H, m), 5.90 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.96 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.17 – 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1734, 1524, 1481, 1454, 1281, 1238, 1181, 1086, 1032, 837, 754, 698.

【0326】実施例176

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルシクロヘキシルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルシクロヘキシルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルシクロヘキシルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (850 mg, 1.65 mmol) の THF (30 ml) と メタノール (15 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (8 ml, 8 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製して、目的物を油状物として得た。573

mg (収率: 71.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 – 1.57 (21H, m), 2.27 (3H, s), 3.31 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.69 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.89 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.97 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3061, 1728, 1524, 1481, 1454, 1308, 1281, 1236, 1084, 835, 756, 700.

(2) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルシクロヘキシルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ベンチルシクロヘキシルメチル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (550 mg, 1.13 mmol) にエタノール (5 ml) と1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (1.01 ml) を加え、濃縮した。残さにヘキサンを加えて、目的物を固体として得た 470 mg (収率: 91.4%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.61 – 1.53 (21H, m), 2.20 (3H, s), 2.93 – 3.17 (2H, m), 3.71 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.29 – 4.35 (1H, m), 5.75 (2H, s), 6.76 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05 – 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1524, 1414, 1235, 1059, 1030, 837, 756, 698.

$[\alpha]_D^{25}$ 3.97° (c 0.680, メタノール)

【0327】実施例177

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-オクチルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール

4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]フェノール (1.00 g, 2.82 mmol), 1-ブromoオクタン (0.584 ml, 3.38 mmol), 炭酸カリウム (46 mg, 3.38 mmol) の DMF (20 ml) 溶液を 80 °Cで 4 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=30:1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.03 g (収率: 78.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.29 – 1.55 (10H, m), 1.75 – 1.83 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.95 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.77 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.33 – 7.42 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1609, 1514, 1470, 1545, 1395, 1289, 1246, 1177, 1040, 1026, 835, 760, 735, 698.

(2) 4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-オクチルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール (950 mg, 2.03 mmol) のエタノール (20 ml), テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 3 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。752mg (収率: 98.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.21 – 1.96 (12H, m), 2.10 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.61 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3339, 1514, 1472, 1246, 1171, 1040, 835, 762.

(3) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール (740 mg, 1.96 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (570mg, 2.94 mmol), トリフェニルホスフィン (770 mg, 2.94 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (741 mg, 2.94 mmol) を加え、80 °Cで12 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製して、目的物を油状物として得た。420 mg (収率: 39.6%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.26 – 1.56 (10H, m), 1.72 – 1.83 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.17 – 3.21 (2H, m), 3.94 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.66 – 4.73 (1H, m), 6.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.61 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21 – 7.29 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1734, 1514, 1483, 1456, 1287, 1244, 1182, 1084, 1038, 835, 760, 700.

【0328】実施例178

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル (410 mg, 0.739 mmol) の THF (15ml) と

メタノール (8 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (4 ml, 4 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、目的物を油状物として得た。278 mg (収率: 71.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.24 – 1.46 (10H, m), 1.74 – 1.83 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.21 – 3.24 (2H, m), 3.94 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.75 – 4.79 (1H, m), 6.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.62 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.22 – 7.30 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2926, 1728, 1514, 1287, 1244, 835, 758, 700.

(2) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-オクチルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 (260 mg, 0.493 mmol) にエタノール (5ml) と1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.444 ml) を加え、濃縮した。残さにヘキサンを加えて、目的物を固体として得た 227 mg (収率: 93.0%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.87 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.28 – 1.41 (10H, m), 1.68 – 1.73 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.87 – 3.10 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.19 – 4.23 (1H, m), 5.92 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.53 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.10 – 7.27 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1611, 1514, 1396, 1244, 1181, 1169, 1043, 1030, 835, 764.

$[\alpha]_D^{30} -2.52^\circ$ (c 0.530, メタノール)

【0329】実施例179

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-[3-(4-ベンチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[3-(4-ベンチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール
3-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]プロパン-1-オール (1.00 g, 3.11 mmol), 4-n-アミルフェノール (766 mg, 4.67 mmol), トリフェニルホスフィン (1.22 g, 4.67 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.18 g, 4.67 mmol) を加え、80 °Cで12時間攪拌した。反

応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製して、目的物を油状物として得た。1.25g (収率: 86.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.22 – 1.64 (6H, m), 1.88 – 1.98 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.71 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 5.06 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 – 7.49 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1611, 1522, 1510, 1466, 1454, 1309, 1279, 1244, 1175, 1024, 833, 756, 737, 698.

(2) 4-(5-メチル-1-[3-(4-ベンチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[3-(4-ベンチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール (1.17 g, 2.50 mmol) のエタノール (50 ml), テトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に10% バラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下4時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。921 mg (収率: 97.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.21 – 1.33 (4H, m), 1.49 – 1.60 (2H, m), 1.87 – 2.00 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.08 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3380, 1610, 1510, 1470, 1242, 1180, 837, 760.

(3) (2R)-2-(4-(5-メチル-1-[3-(4-ベンチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-(5-メチル-1-[3-(4-ベンチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノール (910 mg, 2.41 mmol),

(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (701 mg, 3.61 mmol), トリフェニルホスフィン (946 mg,

3.61 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) に1.1'-(アゾジカルボニル)ジベリジン (910 mg, 3.61 mmol) を加え、80

℃で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製して、目的物を油状物として得た。770 mg (収率: 57.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.26 – 1.36 (4H, m), 1.52 –

1.59 (2H, m), 1.89 – 2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.24 – 3.29 (2H, m), 3.70 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.77 – 4.81 (1H, m), 5.90 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.65 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20 – 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1734, 1522, 1512, 1480, 1279, 1242, 1179, 1084, 1032, 835, 756, 700.

【0330】実施例180

(2R)-2-(4-(5-メチル-1-[3-(4-ベンチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-(5-メチル-1-[3-(4-ベンチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-(5-メチル-1-[3-(4-ベンチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル (750 mg, 1.35 mmol) の THF (20 ml) と メタノール (20 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (7 ml, 7 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、目的物を油状物として得た。672 mg (収率: 94.6%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.26 – 1.33 (4H, m), 1.53 – 1.62 (2H, m), 1.87 – 1.94 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.51 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.30 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.69 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.65 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 – 7.33 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3061, 1728, 1512, 1481, 1242, 1084, 835, 758, 700.

(2) (2R)-2-(4-(5-メチル-1-[3-(4-ベンチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-(4-(5-メチル-1-[3-(4-ベンチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 (640 mg, 1.22 mmol) にエタノール (6 ml) と1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (1.10 ml) を加え、濃縮した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た 499 mg (収率: 82.9%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.87 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.2

2 - 1.29 (4H, m), 1.453 - 1.56 (2H, m), 1.77 - 1.90 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.48 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.95 - 3.22 (2H, m), 3.69 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.00 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.31 - 4.37 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.82 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 - 7.35 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1615, 1512, 1481, 1410, 1240, 1177, 1035, 835, 758, 700.

$[\alpha]_D^{27}$ 7.45° (c 0.530, メタノール)

【0331】実施例181

(2R)-2-(4-(5-メチル-1-[4-(5-フェニルベンチルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-(5-フェニルベンチルオキシ)フェニル]-1H-ピロール 4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]フェノール (1.00 g, 2.81 mmol), 5-フェニル-1-ペンタノール (692 mg, 4.22 mmol), トリフェニルホスフィン (1.11 g, 4.22 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン (1.06 g, 4.22 mmol) を加え、80 °Cで12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製して、目的物を固体として得た。1.18g (収率: 83.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.43 - 1.86 (6H, m), 2.10 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.95 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.97 (2H, s), 6.04 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.24 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.73 - 7.40 (18H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1610, 1514, 1451, 1397, 1290, 1244, 1180, 1040, 1020, 845, 750, 710.

(2) 4-(5-メチル-1-[4-(5-フェニルベンチルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-(5-フェニルベンチルオキシ)フェニル]-1H-ピロール (1.11 g, 2.21 mmol) のエタノール (50 ml), テトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 4 時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。891 mg (収率: 98.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 - 1.87 (6H, m), 2.10 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.04 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.23 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.61 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 - 7.28 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3397, 1613, 1512, 1397, 1289, 124

6, 1171, 835, 764, 700.

(3) (2R)-2-(4-(5-メチル-1-[4-(5-フェニルベンチルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-(5-メチル-1-[4-(5-フェニルベンチルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノール (880 mg, 2.14 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸エチル (622 mg, 3.21 mmol), トリフェニルホスフィン (810 mg, 3.21 mmol) のトルエン溶液 (3 ml) に1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン (809 mg, 3.21 mmol) を加え、80 °Cで12 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製して、目的物を油状物として得た。530 mg (収率: 42.1%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.13 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.22 - 1.87 (6H, m), 2.09 (3H, s), 2.66 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.17 - 3.21 (2H, m), 3.94 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.13 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.66 - 4.73 (1H, m), 6.02 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.22 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 - 7.33 (10H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1753, 1734, 1514, 1287, 1244, 1182, 1084, 1032, 837, 760, 700.

【0332】実施例182

(2R)-2-(4-(5-メチル-1-[4-(5-フェニルベンチルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-(5-メチル-1-[4-(5-フェニルベンチルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-(5-メチル-1-[4-(5-フェニルベンチルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル (520 mg, 0.884 mmol) の THF (20 ml) と メタノール (20 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (5 ml, 5 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、目的物を油状物として得た。336 mg (収率: 67.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.47 - 1.86 (6H, m), 2.08 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.22 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.93 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.76 (1H, t, J = 6.2 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.23 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.62 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (2H, d,

$J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.18 – 7.32 (10H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3029, 1726, 1514, 1287, 1244, 1181, 1169, 1084, 835, 760, 735, 700.

(2) (2R)-2-(4-(5-メチル-1-[4-(5-フェニルベンチルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-(4-(5-メチル-1-[4-(5-フェニルベンチルオキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 (316 mg, 0.565 mmol) にエタノール (6 ml) と 1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.508 ml) を加え、濃縮した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た。267 mg (収率: 90.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.44 – 1.79 (6H, m), 1.99 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.85 – 3.12 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 4.18 – 4.24 (1H, m), 5.91 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 6.06 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 6.53 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.79 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.89 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.03 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.09 – 7.31 (10H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1613, 1514, 1404, 1244, 1181, 1053, 1028, 833, 766, 748, 700.

【0333】実施例183

(2R)-2-(4-(5-メチル-1-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-1H-ピロール

4-フェニル-1-ブタノールから、実施例181の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 86.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.81 – 1.86 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.97 (2H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 4.97 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 6.24 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 6.76 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.84 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.96 – 7.40 (14H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1609, 1514, 1454, 1395, 1289, 1244, 1175, 1026, 835, 739, 698.

(2) 4-(5-メチル-1-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-1H-ピロールから、実施例181の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 98.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.79 – 1.86 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.96 (2H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 6.04 (1H, d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 6.23 (1H, d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 6.60 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.84 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.94 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.04 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.19 – 7.33 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3300, 1613, 1512, 1454, 1537, 1397,

1289, 1244, 1171, 835, 764, 700.

(3) (2R)-2-(4-(5-メチル-1-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-(5-メチル-1-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノールから、実施例181の

(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 39.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.13 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.82 – 1.85 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.17 – 3.20 (2H, m), 3.96 (2H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.13 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.67 – 4.72 (1H, m), 6.01 (1H, d, $J = 3.3 \text{ Hz}$), 6.22 (1H, d, $J = 3.3 \text{ Hz}$), 6.61 (2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 6.82 (2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 6.92 (2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.17 – 7.32 (10H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1752, 1734, 1514, 1483, 1287, 1244, 1182, 1084, 1032, 835, 760, 700.

【0334】実施例184

(2R)-2-(4-(5-メチル-1-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-(5-メチル-1-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-(5-メチル-1-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例182の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 74.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.81 – 1.85 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.22 (2H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 3.95 (2H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.75 (1H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 6.03 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 6.23 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 6.62 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.82 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.94 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.16 – 7.36 (10H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3031, 1728, 1514, 1287, 1244, 1181, 1084, 835, 758, 700.

(2) (2R)-2-(4-(5-メチル-1-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-(4-(5-メチル-1-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸から、実施例182の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率: 89.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.74 (4H, bs), 1.98 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 2.84 – 3.10 (2H, m), 3.98 (2H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.16 – 4.21 (1H, m), 5.91 (1H, d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 6.06 (1H, d, $J = 3.42 \text{ Hz}$), 6.52 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.79 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$),

6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 – 7.32 (10H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1514, 1399, 1244, 1181, 1169, 1049, 1030, 835, 766, 750, 700.

$[\alpha]_D^{28}$ -5.33° (c 0.545, メタノール)

【0335】実施例185

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ヘプチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-[3-(4-ヘプチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール 3-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]プロパン-1-オール (1.00 g, 3.11 mmol), 4-n-ヘプチルフェノール (897 mg, 4.67 mmol), トリフェニルホスフィン (1.22 g, 4.67 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に1,1'-(アゾジカルボニル)ジビペリジン (1.18 g, 4.67 mmol) を加え、80 °Cで12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製して、目的物を油状物として得た。1.20g (収率: 80.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.22 – 1.28 (8H, m), 1.49 – 1.61 (2H, m), 1.91 – 2.01 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.71 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.09 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.06 (2H, s), 5.92 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.66 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 – 7.49 (11H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1611, 1524, 1510, 1468, 1454, 1383, 1310, 1281, 1244, 1175, 1053, 1024, 833, 756, 735, 698.

(2) 4-{1-[3-(4-ヘプチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[3-(4-ヘプチルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール (1.14 g, 2.37 mmol) のエタノール (30 ml), テトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下4時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。911 mg (収率: 94.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.21 – 1.28 (8H, m), 1.51 – 1.61 (2H, m), 1.87 – 1.97 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.71 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.07 (2H, t, J = 7.4 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3407, 1613, 1512, 1470, 1385, 124

2, 1175, 1051, 837, 758.

(3) (2R)-2-(4-{1-[3-(4-ヘプチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-{1-[3-(4-ヘプチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノール (910 mg, 2.22 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (673 mg, 3.47 mmol), トリフェニルホスフィン (910 mg, 3.47 mmol) のトルエン溶液 (3 ml) に1,1'-(アゾジカルボニル)ジビペリジン (876 mg, 3.47 mmol) を加え、80 °Cで12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製して、目的物を油状物として得た。490 mg (収率: 30.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.15 – 1.33 (11H, m), 1.51 – 1.60 (2H, m), 1.88 – 1.94 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.24 – 3.28 (2H, m), 3.70 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.05 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.76 – 4.82 (1H, m), 5.90 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 – 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1753, 1736, 1611, 1510, 1242, 1179, 1084, 1032, 835, 756, 700.

【0336】実施例186

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ヘプチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-{1-[3-(4-ヘプチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ヘプチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル (480 mg, 0.825 mmol) の THF (15 ml) と メタノール (15 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (3 ml, 3 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、目的物を油状物として得た。353 mg (収率: 77.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.23 – 1.30 (8H, m), 1.48 – 1.62 (2H, m), 1.84 – 1.95 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.51 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.29 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.70 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.04 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.84 (1H, t, J = 6.2

Hz), 5.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.99 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 - 7.30 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3032, 1728, 1510, 1240, 1177, 1084, 835, 758, 700.

(2) (2R)-2-(4-{1-[3-(4-ヘプチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-(4-{1-[3-(4-ヘプチルフェノキシ)プロピル]-5-メチル-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 (330 mg, 0.596 mmol) にエタノール (6 ml) と 1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.536 ml) を加え、濃縮した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た 212 mg (収率: 68.6%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 0.85 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.18 - 1.35 (8H, m), 1.44 - 1.58 (2H, m), 1.66 - 1.91 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.92 - 3.19 (2H, m), 3.69 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.99 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.29 - 4.35 (1H, m), 5.76 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.82 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.66 - 6.99 (4H, m), 7.03 - 7.34 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1613, 1512, 1470, 1404, 1242, 1177, 1042, 829, 764, 700.

$[\alpha]_D^{27}$ 10.3° (c 0.585, メタノール)

【0337】実施例187

(2R)-2-(4-{5-メチル-1-[3-(4-ノニルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[3-(4-ノニルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール

4-*n*-ノニルフェノールから、実施例185の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 95.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.23 - 1.30 (12H, m), 1.51 - 1.60 (2H, m), 1.88 - 1.98 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.71 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.09 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.06 (2H, s), 5.92 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.70 - 7.06 (4H, m), 7.25 - 7.49 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1611, 1524, 1510, 1468, 1454, 1309, 1279, 1244, 1175, 1026, 833, 696.

(2) 4-{5-メチル-1-[3-(4-ノニルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル}フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1-[3-(4-ノニルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロールから、実施例185の(2)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 95.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.22

- 1.29 (12H, m), 1.49 - 1.59 (2H, m), 1.87 - 1.97 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.72 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.07 (2H, t, J = 7.42 Hz), 5.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.02 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3387, 1613, 1526, 1510, 1468, 1439, 1387, 1310, 1242, 1175, 837, 758.

(3) (2R)-2-(4-{5-メチル-1-[3-(4-ノニルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-{5-メチル-1-[3-(4-ノニルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル}フェノールから、実施例185の

(3)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 27.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.15 - 1.37 (15H, m), 1.51 - 1.61 (2H, m), 1.88 - 1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.24 - 3.28 (2H, m), 3.70 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.05 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.76 - 4.82 (1H, m), 5.90 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 - 7.34 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1755, 1736, 1524, 1510, 1279, 1240, 1179, 1084, 1032, 835, 756, 700.

【0338】実施例188

(2R)-2-(4-{5-メチル-1-[3-(4-ノニルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-{5-メチル-1-[3-(4-ノニルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-{5-メチル-1-[3-(4-ノニルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例186の(1)と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 70.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.23 - 1.30 (12H, m), 1.49 - 1.59 (2H, m), 1.86 - 1.92 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.51 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.28 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.77 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.04 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.84 (1H, t, J = 6.6 Hz), 5.90 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.99 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.64 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 - 7.30 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3031, 1728, 1510, 1242, 1177, 1084, 833, 700.

(2) (2R)-2-(4-{5-メチル-1-[3-(4-ノニルフェノキシ)

プロピル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-{3-(4-ノニルフェノキシ)プロピル]-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸から、実施例186の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率：67.4%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.85 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.18 – 1.31 (12H, m), 1.45 – 1.57 (2H, m), 1.75 – 1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.93 – 3.19 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.29 – 4.39 (1H, m), 5.76 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 – 7.34 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1584, 1512, 1472, 1454, 1404, 1309, 1227, 1179, 1053, 829, 762, 700.

$[\alpha]_D^{27}$ 7.97° (c 0.530, メタノール)

【0339】実施例189

(2R)-2-{4-[1-(4-デシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル (1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-デシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール

1-(4-ベンジルオキシフェニル)ペンタン-1,4-ジオン (2.00 g, 7.08 mmol), 4-n-デシルアニリン (1.65 mg, 7.08 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (101 mg, 0.523 mmol) の トルエン溶液 (100 ml) をディーンスタークの装置を用いて、12 時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。2.79 g (収率：82.1%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.20 – 1.34 (14H, m), 1.55 – 1.66 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.97 (2H, s), 6.05 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33 – 7.41 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1611, 1522, 1454, 1393, 1281, 1240, 1177, 1038, 1026, 833, 760, 735, 696.

(2) 4-[1-(4-デシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-デシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール (2.77 g, 5.77 mmol) のメタノール (40 ml), テトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 4 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。2.10 g (収率：93.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.21 – 1.31 (14H, m), 1.54 – 1.68 (2H, m), 2.11 (3H,

s), 2.61 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.59 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3328, 1615, 1514, 1485, 1437, 1397, 1262, 1171, 835, 760.

(3) (2R)-2-{4-[1-(4-デシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-デシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール (2.08 g, 5.34 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (1.56 g, 8.00 mmol), トリフェニルホスフィン (2.10 g, 8.00 mmol) のトルエン溶液 (6 ml) に1,1'-アゾジカルボニルジビペリジン (2.02 g, 8.00 mmol) を加え、80°Cで12 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。1.64 g (収率：54.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.17 – 1.34 (14H, m), 1.53 – 1.65 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.60 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.17 – 3.21 (2H, m), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.66 – 4.73 (1H, m), 6.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.60 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.21 – 7.36 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1736, 1520, 1238, 1182, 1084, 1036, 833, 762, 745, 698.

【0340】実施例190

(2R)-2-{4-[1-(4-デシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸ナトリウム

(1) (2R)-2-{4-[1-(4-デシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 (2R)-2-{4-[1-(4-デシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸エチル (1.62 g, 2.86 mmol) の THF (60 ml) と メタノール (60 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (10 ml, 10 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、目的物を油状物として得た。1.10 g (収率：71.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.22 – 1.29 (14H, m), 1.54 – 1.66 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.21 (2H, d, $J = 6.2$

Hz), 4.75 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.60 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26 (5H, b s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3393, 1728, 1522, 1236, 1181, 1084, 833, 760, 700.

(2) (2R)-2-(4-[1-(4-デシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸ナトリウム

(2R)-2-(4-[1-(4-デシルフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 (1.05 g, 1.95 mmol) にエタノール (10 ml) と 1N 水酸化ナトリウムのエタノール溶液 (1.76 ml) を加え、濃縮した。残さにジソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た。802 mg (収率: 81.4%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.86 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.18 – 1.33 (14H, m), 1.52 – 1.64 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.86 – 3.16 (2H, m), 4.19 – 4.24 (1H, m), 5.92 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.07 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.52 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.77 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.08 – 7.27 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1520, 1395, 1235, 1059, 1032, 831, 762, 700.

【0341】実施例191

(2R)-2-(4-[1-(4-ヘプチルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-ヘプチルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール

4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]フェノール (1.00 g, 2.82 mmol), 1-ブromoヘプタン (0.543 ml, 3.38 mmol), 炭酸カリウム (466 mg, 3.38 mmol) の DMF (20 ml) 溶液を 80 °C で 4 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。840 g (収率: 65.6%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.22 – 1.46 (8H, m), 1.72 – 1.83 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.95 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96 – 7.07 (4H, m), 7.33 – 7.40 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1609, 1514, 1483, 1468, 1454, 1393, 1289, 1244, 1177, 1040, 1026, 835, 760, 735, 698.

(2) 4-[1-(4-ヘプチルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-ヘプチルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール (820 mg, 1.81 mmol) のエタノール (30 ml), テトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 3 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を油状物として得た。650 mg (収率: 98.9%)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.28 – 1.43 (8H, m), 1.69 – 1.79 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.95 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.61 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 9.2$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3403, 1613, 1514, 1472, 1437, 1246, 1171, 1040, 835, 762.

(3) (2R)-2-(4-[1-(4-ヘプチルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[1-(4-ヘプチルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノール (640 mg, 1.76 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (513 mg, 2.64 mmol), トリフェニルホスフィン (692 mg, 2.64 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に 1,1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (666 mg, 2.64 mmol) を加え、80 °C で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。240 mg (収率: 25.2%)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J = 6.2$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.35 – 1.55 (8H, m), 1.76 – 1.83 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.17 – 3.21 (2H, m), 3.94 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.66 – 4.73 (1H, m), 6.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.61 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25 – 7.27 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1734, 1514, 1483, 1287, 1182, 1084, 1038, 835, 760, 700.

【0342】実施例192

(2R)-2-(4-[1-(4-ヘプチルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-(4-[1-(4-ヘプチルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-(4-[1-(4-ヘプチルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)-3-フェニルプロパ

ン酸 エチル (235 mg, 0.435 mmol) の THF (7ml) とメタノール (7 ml) 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液 (2 ml, 2 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を 1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、目的物を油状物として得た。210 mg (収率: 94.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.22 – 1.41 (8H, m), 1.74 – 1.81 (2H, m), 2.08 (3H, s), 3.20 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.92 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25 – 7.26 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2930, 1728, 1514, 1287, 1244, 1181, 1084, 1042, 835, 760, 700.

(2) (2R)-2-{4-[1-(4-ヘプチルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-{4-[1-(4-ヘプチルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 (190 mg, 0.371 mmol) にエタノール (5 ml) と 1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.333 ml) を加え、濃縮した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た。135 mg (収率: 75.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.89 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.2 – 1.48 (8H, m), 1.69 – 1.79 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.87 – 3.13 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.18 – 4.24 (1H, m), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.54 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.11 – 7.29 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1611, 1514, 1404, 1289, 1244, 1181, 1169, 1042, 1030, 836, 764, 700.

$[\alpha]_D^{29} -2.41^\circ$ (c 0.595, メタノール)

【0343】実施例 193

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-ノニルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール

1-ブロモノナンから、実施例 191 の (1) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 70.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.20 – 1.46 (12H, m), 1.72 – 1.83 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.95 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.04 (1

H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.96 – 7.07 (4H, m), 7.30 – 7.42 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1609, 1514, 1468, 1454, 1289, 1246, 1177, 1040, 1026, 835, 760, 735, 698.

(2) 4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノール

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-ノニルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロールから、実施例 191 の

(2) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 97.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.21 – 1.36 (12H, m), 1.66 – 1.78 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.61 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.96 – 7.07 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 1610, 1514, 1472, 1244, 1171, 835.

(3) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノールから、実施例 191 の (3) と同様にして、目的物を油状物として得た。収率: 24.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.24 – 1.46 (12H, m), 1.74 – 1.84 (2H, m), 2.08 (3H, s), 3.17 – 3.21 (2H, m), 3.94 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.67 – 4.72 (1H, m), 6.02 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.61 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.19 – 7.33 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1736, 1514, 1483, 1287, 1244, 1182, 1084, 1038, 835, 758, 698.

【0344】実施例 194

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸

(2R)-2-{4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-フェニルプロパン酸 エチルから、実施例 192 の (1) と同様にして、

目的物を油状物として得た。収率: 66.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.23 – 1.43 (12H, m), 1.74 – 1.81 (2H, m), 2.08 (3H,

s), 3.13 – 3.22 (2H, m), 3.91 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.69 – 4.75 (1H, m), 6.02 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.20 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.58 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.80 – 7.02 (6H, m), 7.23 – 7.26 (5H, m). IR (KBr) cm^{-1} ; 3034, 1728, 1514, 1287, 1244, 1084, 835, 760, 700.

(2) (2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(2R)-2-[4-[5-メチル-1-(4-ノニルオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸から、実施例192の(2)と同様にして、目的物を固体として得た。収率：80.4%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 0.87 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.21 – 1.42 (12H, m), 1.65 – 1.76 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.85 – 3.11 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.15 – 4.20 (1H, m), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.53 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.11 – 7.27 (5H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1613, 1514, 1397, 1289, 1246, 1171, 1049, 833, 760, 700.

【0345】実施例195

(2R)-2-[4-(1-{3-[2-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ]プロピル}-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

(1) 2-(2-{3-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]プロピル}フェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール

3-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]プロパン-1-オール (1.00 g, 3.11 mmol), 2-(2-ヒドロキシフェニル)ベンゾオキサゾール (986 mg, 4.67 mmol), トリフェニルホスフィン (1.22 g, 4.67 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.18 g, 4.67 mmol) を加え、80 °Cで12 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=7:1)で精製して、目的物を油状物として得た。950 mg (収率：59.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.05 – 2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.92 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.29 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.93 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.01 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.07 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.18 – 7.54 (11H, m), 7.74 – 7.79 (1H, m), 8.09 – 8.14 (11H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 1615, 1524, 1454, 1385, 1309, 128

3, 1267, 1244, 1175, 1026, 835, 750, 698.

(2) 4-(1-{3-[2-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ]プロピル}-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノール

2-(2-{3-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル]プロピル}フェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール (930 mg, 1.81 mmol) のメタノール (40 ml), テトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 4 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮して、目的物を固体として得た。730 mg (収率：98.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.93 – 2.11 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.83 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.22 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.03 – 7.56 (7H, m), 7.75 – 7.80 (1H, m), 8.05 – 8.10 (1H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3063, 1613, 1584, 1549, 1526, 1493, 1483, 1545, 1387, 1312, 1269, 1244, 1169, 1038, 910, 839, 750.

(3) (2R)-2-[4-(1-{3-[2-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ]プロピル}-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル

4-(1-{3-[2-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ]プロピル}-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノール (710 mg, 1.73 mmol), (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 エチル (504 mg, 2.59 mmol), トリフェニルホスフィン (679 mg, 2.59 mmol) のトルエン溶液 (2 ml) に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (654 mg, 2.59 mmol) を加え、80 °Cで12 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=30:1)で精製して、目的物を油状物として得た。390 mg (収率：37.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.20 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.98 – 2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.18 – 3.26 (2H, m), 3.91 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.15 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.22 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.70 – 4.77 (1H, m), 5.89 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.68 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.14 – 7.55 (11H, m), 7.74 – 7.79 (1H, m), 8.00 – 8.05 (1H, m). IR (KBr) cm^{-1} ; 1752, 1732, 1613, 1524, 1481, 1454, 1309, 1269, 1240, 1187, 1084, 1033, 750, 700.

【0346】実施例196

(2R)-2-[4-(1-{3-[2-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ]プロピル}-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム

(1) (2R)-2-[4-(1-{3-[2-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-

イル)フェノキシ)プロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (2R)-2-[4-(1-(3-(2-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ)プロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 エチル (380 mg, 0.633 mmol) の THF (15 ml) と メタノール (15 ml) 混合溶液に1N 水酸化カリウム水溶液 (3 ml, 3 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、目的物を油状物として得た。206mg (収率: 56.9%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.05 – 2.10 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.26 – 3.72 (2H, m), 3.47 – 3.87 (2H, m), 4.07 – 4.35 (2H, m), 4.67 – 4.73 (1H, m), 5.88 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.93 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.11 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.76 – 6.82 (3H, m), 7.04 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.26 – 7.54 (10H, m), 7.93 – 7.98 (1H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3032, 1730, 1613, 1524, 1495, 148

製剤例1

(1) 実施例1で得られた化合物	50 mg
(2) ラクトース	34 mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg
計	120 mg

常法に従い上記(1)～(6)を混合し、錠剤機を用い

製剤例2

(1) 実施例52で得られた化合物	50 mg
(2) ラクトース	34 mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg
計	120 mg

常法に従い上記(1)～(6)を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

【0348】試験例1

(1) PTP1B遺伝子のクローニングおよびタンパク精製

Genbank(M81724)データベースに登録されているヒトPTP-1Bの配列を基にしてプライマー1及びプライマー2を合成し、ヒトskeletal muscle cDNAライブラリー(Clontech社 HL5002a)より、これらのプライマーを用いたPCR法によりPTP1BcDNAを増幅した。反応は98℃、10秒、58℃、30秒、72℃、90秒を35サイクル繰り返した。PCR反応生成物(1322bp)は、pT7 Blue-Tベクター (Novagen社)

1. 1454, 1240, 1181, 1084, 1042, 910, 837, 750, 700.

(2) (2R)-2-[4-(1-(3-(2-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ)プロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 ナトリウム (2R)-2-[4-(1-(3-(2-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ)プロピル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]-3-フェニルプロパン酸 (190 mg, 0.332 mmol) にエタノール (5 ml) と1N 水酸化ナトリウム のエタノール溶液 (0.299 ml) を加え、濃縮した。残さにジイソプロピルエーテルを加えて、目的物を固体として得た。162 mg (収率: 91.0%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.85 – 1.94 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.93 – 3.18 (2H, m), 3.91 – 3.99 (2H, m), 4.12 – 4.18 (2H, m), 4.32 – 4.39 (1H, m), 5.74 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.68 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 – 7.99 (15H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 1613, 1524, 1481, 1454, 1416, 1310, 1269, 1236, 1034, 839, 750, 700.

[α]_D²⁰ 13.2° (c 0.580, メタノール)

【0347】

て打錠することにより、錠剤が得られる。

にクローニングし、塩基配列を確認した。次に、PTP1Bの酵素活性ドメインをコードする1-321アミノ酸領域を発現するため、ヒトPTP1B cDNA (1322bp) 100ngをプライマー 3およびプライマー4を用いて増幅した。PCR反応生成物(976bp)は、pT7 Blue-Tベクター (Novagen社)にクローニングし、塩基配列を確認した。pT7 Blue-Tベクター-ヒトPTP1B cDNA(976bp)を制限酵素NdeIとSalI (宝酒造 (株)) で切断処理し、0.7% アガロースゲル電気泳動で泳動後、96bp断片を切り出し、精製した。この断片を、制限酵素NdeIとXhoI (宝酒造 (株)) で切断処理したpET32a(+)ベクター (Novagen社)に導入し、T7 lacプロモーター制御下にPTP1B(321アミノ酸)をC末端に6個のヒス

チジン残基を結合した形で発現するベクターpET32a(+)-ヒトPTP1B cDNA(969bp)を構築した。pET32a(+)-ヒトPTP1B cDNA(969bp)を大腸菌BL21 DE3 pLysS (Novagen社)に形質転換し、アンピシリン(50 μ g/ml)耐性菌を取得した。2xYT培地(アンピシリン(50 μ g/ml)) 5Lを用い、37 $^{\circ}$ Cでシェーカー培養し、OD_{600nm}が0.5に達したときに、IPTG(Isopropyl β -D-Thiogalactoside)を1mMとなるよう添加し、タンパク発現を誘導し、さらに一夜37 $^{\circ}$ Cで培養した。菌体は遠心分離(8000rpm, 10分, 4 $^{\circ}$ C)で集めた。菌体をlysis buffer 50ml (20mM TrisHCl (pH8.0)、0.5M NaCl、1mM PMSF、5mM benzamidine、Lysozyme 5mg)に懸濁し、超音波破碎した。遠心分離(12000rpm, 10分、4 $^{\circ}$ C)した上清にimidazoleを50mMとなるよう添加し、Niイオンを結合したHis Bind resin (Novagen社)と混ぜた(4 $^{\circ}$ C、一夜)。(20mM TrisHCl (pH8.0)、0.5M NaCl、1mM PMSF、5mM benzamidine、50mM imidazole) 200mlで洗浄後、(20mM TrisHCl (pH8.0)、0.5M NaCl、1mM PMSF、5mM benzamidine、400mM imidazole)で溶出し、Ultrafree-15 Biomax-50 (MILLIPORE社)を用いて遠心濃縮した(11mg/ml、4ml)。SDS-PAGEとCoomassie Blue染色、抗PTP1B抗体(UBI社)を用いたウェスタンブローディングで、精製タンパク(PTP1B)を確認した。

(2) PTP1B阻害活性の測定

試験化合物のPTP1B阻害活性は、試験化合物がp-nitrophenylphosphate(pNPP)を脱リン酸化する活性(405nmの吸光度の変化)を測定することにより評価した。活性測定用緩衝液(0.1M酢酸Na (pH6.5)、1mM EDTA、10mM DTT) 10mlに、PTP1B酵素液2 μ lを添加した混合液を、96穴マイクロタイタープレートの各穴に100 μ lずつ添加した。次いで各穴に、試験化合物のDMSO溶液10 μ l、2mM pNPP/活性測定用緩衝液90 μ lを添加し、405nmの吸光度を測定した。さらに、37 $^{\circ}$ Cで1時間保温後、もう一度吸光度を測定して吸光度の変化を求めた。なお、試験化合物無添加のときの吸光度の変化を100%とし、50%阻害に必要な化合物濃度(I C₅₀値)を算出した。

【0349】結果を以下に示す。

試験化合物	I C ₅₀ 値 (μ M)
実施例2の化合物	0.89
実施例4の化合物	6.48
実施例6の化合物	0.5
実施例8の化合物	0.38
実施例10の化合物	0.34
実施例12の化合物	3.1
実施例14の化合物	5.87
実施例16の化合物	0.41
実施例18の化合物	1.01
実施例20の化合物	0.53
実施例22の化合物	0.71
実施例24の化合物	0.32
実施例26の化合物	0.42
実施例28の化合物	0.48
実施例30の化合物	0.72
実施例32の化合物	2.1
実施例34の化合物	1.1
実施例36の化合物	1.43
実施例38の化合物	1.6
実施例40の化合物	1.2
実施例42の化合物	4.9
実施例44の化合物	0.33
実施例46の化合物	0.40
実施例48の化合物	0.36
実施例50の化合物	0.94
実施例52の化合物	0.31
実施例54の化合物	0.31
実施例56の化合物	0.13
実施例58の化合物	0.34
実施例60の化合物	0.36
実施例62の化合物	0.21
実施例64の化合物	0.23
実施例66の化合物	0.17
実施例94の化合物	0.09

【0350】

【発明の効果】化合物(I)、(II)およびそれらの塩は、優れたプロテインホスファターゼ阻害作用を有し、糖尿病などの予防・治療剤として有用である。

【0351】

【配列表】

(SEQUENCE LISTING)

- <110> Takeda Chemical Industries, Ltd.
- <120> Tyrosin Phosphatase Inhibitor
- <130> B01192
- <150> JP 2000-154441
- <151> 2000-05-22
- <150> JP 2000-247954

<151> 2000-08-10

<160> 8

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to amplify PTP1B cDNA

<400> 1

ccgtcatgga gatggaaaag 20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to amplify PTP1B cDNA

<400> 2

agggtcagc tatgtgttc 20

<210> 3

<211> 1322

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

```

ccgtcatgga gatggaaaag gagttcgagc agatcgacaa gtccgggagc tgggcggcca 60
tttaccagga tatccgacat gaagccagtg acttcccatg tagagtggcc aagcttccta 120
agaacaaaa ccgaaatagg tacagagacg tcagtccctt tgaccatagt cggattaaac 180
tacatcaaga agataatgac tataatcaac ctagtttgat aaaaatggaa gaagcccaaa 240
ggagttacat tcttaccag ggccctttgc ctaacacatg cggtcacttt tgggagatgg 300
tgtgggagca gaaaagcagg ggtgtcgtca tgctcaacag agtgatggag aaaggttcgt 360
taaaatcgc acaatactgg ccacaaaaag aagaaaaaga gatgatcttt gaagacacaa 420
atttgaaatt aacattgatc tctgaagata tcaagtcata ttatacagtg cgacagctag 480
aattgaaaaa ccttacaacc caagaaactc gagagatctt acatttcac tataccacat 540
ggcctgactt tggagtcctt gaatcaccag cctcattctt gaactttctt ttcaaagtcc 600
gagagtcagg gtcactcagc ccggagcagc ggcccgttgt ggtgcactgc agtcaggcca 660
tcggcaggtc tggaaacctc tgtctggctg atacctgcct cttgctgatg gacaagagga 720
aagaccttc ttccgttgat atcaagaaag tgctgttaga aatgaggaag ttctggatgg 780
ggctgatcca gacagccgac cagctgcgct tctcctacct ggctgtgatc gaaggtgcca 840
aattcatcat gggggactct tccgtgcagg atcagtggaa ggagctttcc cagaggacc 900
tggagccccc acccgagcat atccccccac ctccccggcc acccaaacga atcctggagc 960
cacacaatgg gaaatgcagg gagttcttcc caaatcacca gtgggtgaag gaagagaccc 1020
aggaggataa agactgcccc atcaaggaag aaaaaggaag ccccttaaat gccgcacct 1080
acggcatcga aagcatgagt caagacactg aagttagaag tcgggtcgtg gggggaagtc 1140
ttcgaggtgc ccagctgcc tccccagcca aaggggagcc gtcactgccc gagaaggacg 1200
aggaccatgc actgagttac tggaagccct tctgtgtcaa catgtgcgtg gctacggtcc 1260
tcacggccgg cgcttacctc tgctacaggt tcctgttcaa cagcaacaca tagcctgacc 1320
ct

```

<210> 4

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to amplify PTP1B cDNA

<400> 4

tacatatgga gatgaaaag g 21

<210> 5

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to amplify PTP1B cDNA

<400> 5

tagtcgacat tgtgtggctc cagg 24

<210> 6

<211> 976

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

```

tacatatgga gatgaaaag gagttcgagc agatcgacaa gtccgggagc tggcgggcca 60
tttaccagga tatccgacat gaagccagtg acttcccatg tagagtggcc aagcttccta 120
agaacaaaaa ccgaaatagg tacagagacg tcagtcctt tgaccatagt cggattaaac 180
tacatcaaga agataatgac tatatcaacg ctagtttgat aaaaatggaa gaagcccaaa 240
ggagttacat tcttaccag ggccctttgc ctaacacatg cggtcacttt tgggagatgg 300
tgtgggagca gaaaagcagg ggtgtcgtca tgcacaacag agtgatggag aaaggttcgt 360
taaaatgcgc acaatactgg ccacaaaaag aagaaaaaga gatgactttt gaagacacaa 420
atttgaattt aacattgac tctgaagata tcaagtcata ttatacagtg cgacagctag 480
aattggaaaa ccttacaacc caagaaactc gagagatctt acattttcac tataccacat 540
ggcctgactt tggagtccct gaatcaccag cctcattctt gaactttctt ttcaaagtcc 600
gagagtcagg gtcactcagc ccggagcagc ggcccgttgt ggtgcactgc agtgcaggca 660
tcggcaggtc tggaaccttc tgtctggctg atacctgcct cttgctgatg gacaagagga 720
aagacccttc ttccgttgat atcaagaaag tgctgttaga aatgaggaaag ttccggatgg 780
ggctgatcca gacagccgac cagctgcgct tctcctacct ggctgtgac gaaggtgcca 840
aattcatcat gggggactct tccgtgcagg atcagtggaa ggagctttcc cagcaggacc 900
tggagccccc acccgagcat atccccccac ctccccggcc acccaaacga atcctggagc 960
cacacaatgt cgacta 976

```

<210> 7

<211> 321

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

```

Met Glu Met Glu Lys Glu Phe Glu Gln Ile Asp Lys Ser Gly Ser Trp
 1           5           10          15
Ala Ala Ile Tyr Gln Asp Ile Arg His Glu Ala Ser Asp Phe Pro Cys
          20           25           30
Arg Val Ala Lys Leu Pro Lys Asn Lys Asn Arg Asn Arg Tyr Arg Asp
          35           40           45
Val Ser Pro Phe Asp His Ser Arg Ile Lys Leu His Gln Glu Asp Asn
          50           55           60
Asp Tyr Ile Asn Ala Ser Leu Ile Lys Met Glu Glu Ala Gln Arg Ser
65           70           75           80
Tyr Ile Leu Thr Gln Gly Pro Leu Pro Asn Thr Cys Gly His Phe Trp

```


85	90	95
Glu Met Val Trp Glu Gln Lys Ser Arg Gly Val Val Met Leu Asn Arg		
100	105	110
Val Met Glu Lys Gly Ser Leu Lys Cys Ala Gln Tyr Trp Pro Gln Lys		
115	120	125
Glu Glu Lys Glu Met Ile Phe Glu Asp Thr Asn Leu Lys Leu Thr Leu		
130	135	140
Ile Ser Glu Asp Ile Lys Ser Tyr Tyr Thr Val Arg Gln Leu Glu Leu		
145	150	155
Glu Asn Leu Thr Thr Gln Glu Thr Arg Glu Ile Leu His Phe His Tyr		
165	170	175
Thr Thr Trp Pro Asp Phe Gly Val Pro Glu Ser Pro Ala Ser Phe Leu		
180	185	190
Asn Phe Leu Phe Lys Val Arg Glu Ser Gly Ser Leu Ser Pro Glu His		
195	200	205
Gly Pro Val Val Val His Cys Ser Ala Gly Ile Gly Arg Ser Gly Thr		
210	215	220
Phe Cys Leu Ala Asp Thr Cys Leu Leu Leu Met Asp Lys Arg Lys Asp		
225	230	235
Pro Ser Ser Val Asp Ile Lys Lys Val Leu Leu Glu Met Arg Lys Phe		
245	250	255
Arg Met Gly Leu Ile Gln Thr Ala Asp Gln Leu Arg Phe Ser Tyr Leu		
260	265	270
Ala Val Ile Glu Gly Ala Lys Phe Ile Met Gly Asp Ser Ser Val Gln		
275	280	285
Asp Gln Trp Lys Glu Leu Ser His Glu Asp Leu Glu Pro Pro Pro Glu		
290	295	300
His Ile Pro Pro Pro Pro Arg Pro Pro Lys Arg Ile Leu Glu Pro His		
305	310	315
320		

Asn

321

<210> 8

<211> 969

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

```

tatggagatg gaaaaggagt tcgagcagat cgacaagtcc gggagctggg cggccattta 60
ccaggatata cgacatgaag ccagtgaact cccatgtaga gtggccaagc ttctaagaa 120
caaaaaccga aataggtaca gagacgtcag tccctttgac catagtcgga ttaactaca 180
tcaagaagat aatgactata tcaacgctag ttgataaaa atggaagaag cccaaaggag 240
ttacattctt acccagggcc ctttgcctaa cacatgcggt cacttttggg agatggtgtg 300
ggagcagaaa agcaggggtg tcgtcatgct caacagagtg atggagaaag gttcgttaaa 360
atgcgcacaa tactggccac aaaaagaaga aaaagagatg atctttgaag acacaaattt 420
gaaattaaca ttgatctctg aagatatcaa gtcattattat acagtgcgac agctagaatt 480
ggaaaacctt acaaccaag aaactcgaga gatcttacat ttccactata ccacatggcc 540
tgactttgga gtccttgaat caccagcctc attcttgaac ttcttttca aagtcgaga 600
gtcagggtca ctacgccgg agcacgggcc cgttgtgtg cactgcagtg caggcatcgg 660
caggtctgga accttctgtc tggtgatac ctgectcttg ctgatggaca agaggaaaga 720
cccttcttcc gttgatatca agaaagtgt gttagaaatg aggaagtttc ggatgggct 780
gatccagaca gccaccagc tgcgttctc ctacctggct gtgatcgaag gtgcaaat 840

```

```

catcatgggg gactcttccg tgcaggatca gtggaaggag ctttcccacg aggacctgga 900
gccccacccc gagcataatcc cccacactcc ccggccaccc aaacgaatcc tggagccaca 960
caatgtcga 969

```

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 P 3/04		A 6 1 P 3/04	
3/06		3/06	
3/10		3/10	
9/00		9/00	
9/10	1 0 1	9/10	1 0 1
13/00		13/00	
19/00		19/00	
19/02		19/02	
21/00		21/00	
29/00		29/00	
31/00		31/00	
35/00		35/00	
37/02		37/02	
37/08		37/08	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 207/34		C 0 7 D 207/34	
209/10		209/10	
403/12		403/12	
413/12		413/12	

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC06 CC52 DD04
 EE01
 4C069 AC05 AC07
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC05
 BC13 BC70 GA07 GA09 MA01
 MA04 NA14 ZA36 ZA42 ZA45
 ZA66 ZA70 ZA81 ZA94 ZA96
 ZB07 ZB11 ZB13 ZB26 ZB32
 ZC20 ZC33 ZC35
 4C204 BB01 CB03 DB07 DB11 EB02
 FB01